

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/24786 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/10,  
31/17, 31/18, 31/4406, 31/381, 31/4035, 31/44, 31/165,  
31/198, 31/216, 31/195, 31/495, 31/341, C07C 275/30,  
235/34, 233/22, 311/17, 311/29, 311/04, 311/18, 311/19,  
311/13, C07D 211/46, 211/58, 213/56, 333/34, 333/54,  
209/48, 295/18, 295/22, 307/54, A61P 3/10

(KATSUURA, Goro) [JP/JP]; 〒520-3423 滋賀県甲賀  
郡甲賀町大字五反田1405番地 塩野義製薬株式会社  
内 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/02992

(22) 国際出願日: 2000 年 5 月 10 日 (10.05.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.);  
〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩  
野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,  
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願平11/132375 1999年5月13日 (13.05.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義  
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

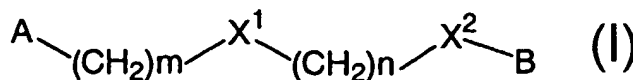
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 矢野利定 (YANO,  
Toshisada) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺  
洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).  
阪口いさ子 (SAKAGUCHI, Isako) [JP/JP]. 勝浦五郎

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC DRUGS FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病の予防または治療薬



like; <sup>1</sup>X<sup>1</sup> is -O-, -S-, or -NR<sup>a</sup>- (wherein R<sup>a</sup> is hydrogen or lower alkyl); <sup>2</sup>X<sup>2</sup> is -NR<sup>b</sup>CO-, -CONR<sup>b</sup>-, -NR<sup>b</sup>CONR<sup>b</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>-,  
-D-, -D-O-, -D-CO-, -D-SO<sub>2</sub>-, -D-NR<sup>b</sup>CO-, or -D-NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>- (wherein D is a divalent heterocyclic group; and R<sup>b</sup> is hydrogen or  
optionally substituted lower alkyl); m is an integer of 0 to 3; and n is an integer of 2 to 5.

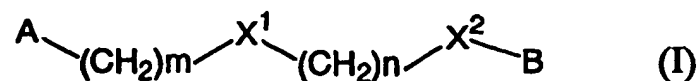
(57) Abstract: Compounds of general formula  
(I), useful as preventive or therapeutic drugs  
for diabetes, wherein A is optionally substituted  
aryl or optionally substituted heteroaryl; B is  
lower alkyl, optionally substituted aryl, or the

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I) で示される化合物は、糖尿病の予防または治療薬として有用である。



(式中、Aは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；Bは低級アルキル、置換されていてもよいアリール等；X<sup>1</sup>は-O-、-S-または-NR<sup>a</sup>-（R<sup>a</sup>は水素または低級アルキル）；X<sup>2</sup>は-NR<sup>b</sup>CO-、-CONR<sup>b</sup>-、-NR<sup>b</sup>CONR<sup>b</sup>-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>-、-D-、-D-O-、-D-CO-、-D-SO<sub>2</sub>-、-D-NR<sup>b</sup>CO-、または-D-NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>-（Dは2価のヘテロ環基；R<sup>b</sup>は水素または置換されていてもよい低級アルキル）；mは0～3の整数；nは2～5の整数を表す。）

## 明細書

## 糖尿病の予防または治療薬

## 技術分野

- 5 本発明は、医薬、特に糖尿病の予防または治療薬に関する。

## 背景技術

糖尿病は一般に、インスリン産生細胞の減少を伴うインスリン依存性（I型，  
I D D M）とインスリン感受性の低下によって生じるとされるインスリン非依存  
10 性（I I 型，N I D D M）とに分類される。今日、糖尿病患者の90%以上は後  
者である。インスリン非依存性糖尿病（以下、I I 型糖尿病ともいう）では、血  
中インスリン濃度は高いがインスリンに対する体細胞の感受性が低下している、  
いわゆるインスリン抵抗性のために、血中グルコースの体細胞への取り込みが阻  
害されている。現在、インスリン抵抗性を改善するI I 型糖尿病の治療薬として  
15 は、チアゾリジン誘導体（例：トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾ  
ン）が市販されているだけである。

なおアリアルスルホンアミド誘導体を開示した文献としては、例えばW O 9 6  
／3 3 1 6 0（用途：殺虫剤）、S U 1 5 9 6 6 9 6（用途：殺虫剤、成長促進  
剤）、J P（A）0 7／2 0 6 8 1 5（用途：殺虫剤、抗菌剤）等が知られてい  
20 るが、当該文献中には糖尿病の予防または治療薬は何ら記載されていない。

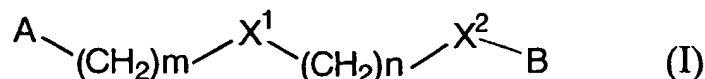
このように、I型またはI I型糖尿病の新規な予防または治療薬の開発が要望  
されている。

## 発明の開示

- 25 上記状況に鑑み本発明者らは鋭意検討した結果、ある種のアミド誘導体、スル  
ホンアミド誘導体、またはその他の化合物が、血中グルコース濃度の低下作用を

有し、糖尿病の予防または治療薬として有用であることを見出し、以下に示す本発明を完成した。

(1) 式(I) :



5 (式中、

Aは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

Bは低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、または置換されていてもよいヘテロアリール低級アルケニル；

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$  ( $R^a$ は水素または低級アルキル)；

$X^2$ は $-NR^bCO-$ 、 $-CONR^b-$ 、 $-NR^bCONR^b-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^bSO_2-$ 、 $-D-$ 、 $-D-O-$ 、 $-D-CO-$ 、 $-D-SO_2-$ 、 $-D-NR^bCO-$ 、または $-D-NR^bSO_2-$  ( $D$ は2価のヘテロ環基； $R^b$ は水素または置換されていてもよい低級アルキル)；

$m$ は0～3の整数；

$n$ は2～5の整数を表す。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、糖尿病の予防または治療薬。

(2) Aが置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいナフチル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいキノリル、置換されていてもよいイソキノリル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいチエニル、置換されていてもよいベンゾフリル、または置換されていてもよいベンゾチエニルである、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(3) Aが置換されていてもよいフェニルである、上記(2)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(4) Aが1～3個のハロゲンによって置換されたフェニルである、上記(3)記載の糖尿病の予防または治療薬。

5 (5) Aが2個のハロゲンによって置換されたフェニルである、上記(4)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(6) Aがハロゲンと低級アルキルによって置換されたフェニルである、上記(3)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(7) Aが低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルによって置換されたフェニルである、上記(3)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(8) Aが置換フェニルオキシによって置換されたフェニルである、上記(3)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(9) Aがハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲン化低級アルキルからなる群から選択される1以上の基ならびに置換フェニルオキシによって置換されたフェニルである、上記(3)記載の糖尿病の予防または治療薬。

15 (10) Bが低級アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい2-フェニルビニル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよい2-ピリジルビニル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよい2-フリルビニル、置換されていてもよいチエニル、置換されていてもよい2-チエニルビニル、または置換されていてもよいチオモルホリニルである、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(11) Bが置換されていてもよい基である場合の置換基が、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリー

25 ルオキシ、およびヘテロアリールオキシからなる群から選択されるものである、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(12)  $X^1$ がOである、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(13)  $X^2$ が $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $\text{NR}^b\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-$ 、 $-\text{D}-\text{O}-$ 、 $-\text{D}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-\text{NR}^b\text{CO}-$ 、または $-\text{D}-\text{NR}^b\text{SO}_2-$  (Dはピペリジン-1,4-ジイルまたはピペラジン-1,4-ジイル、

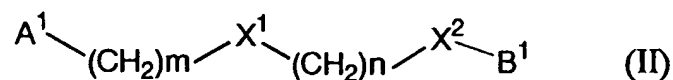
5  $\text{R}^b$ は前記と同意義)である、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(14)  $m$ が0である、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

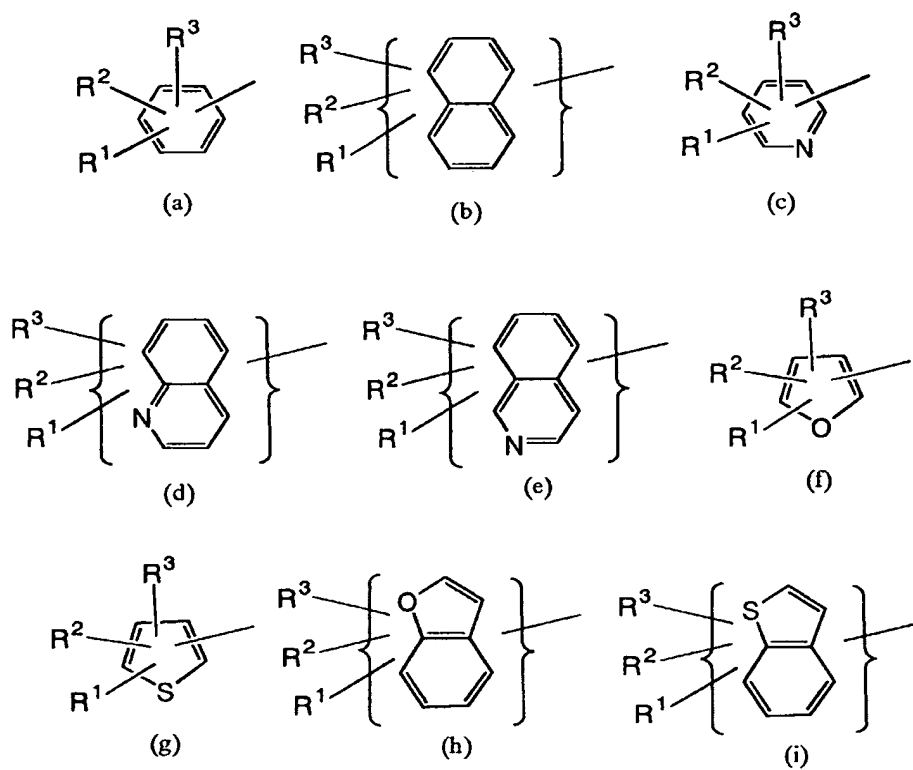
(15)  $n$ が3である、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(16) Aが置換されていてもよいフェニル；Bが低級アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい2-フェニルビニル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよい2-ピリジルビニル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよい2-フリルビニル、置換されていてもよいチエニル、置換されていてもよい2-チエニルビニル、または置換されていてもよいチオモルホリニル； $X^1$ がO； $X^2$ が $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-$ 、 $-\text{D}-\text{O}-$ 、  
10  $-\text{D}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-\text{NR}^b\text{CO}-$ 、または $-\text{D}-\text{NR}^b\text{SO}_2-$  (Dはピペリジン-1,4-ジイルまたはピペラジン-1,4-ジイル、 $\text{R}^b$ は前記と同意義)； $m$ が0；かつ $n$ が3である、上記(1)記載の糖尿病の予防または治療薬。

(17) 式(II)：

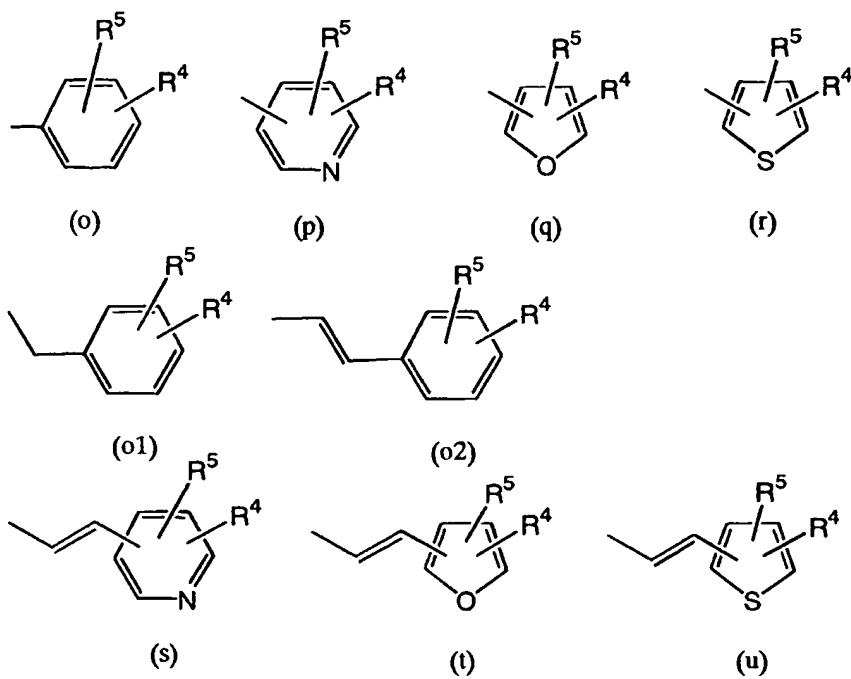


20 (式中、  
 $\text{A}^1$ は式：



(式中、各  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、または置換フェニルオキシを表す。) で示されるいずれかの基；

5  $B^1$  は低級アルキルまたは式：



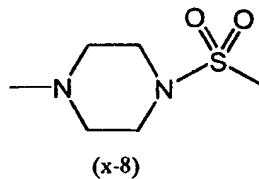
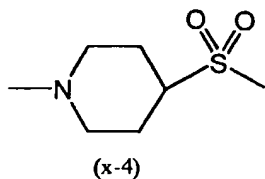
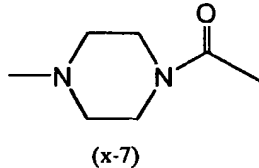
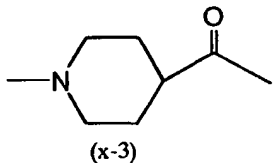
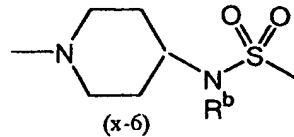
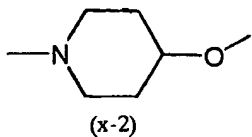
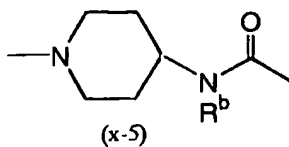
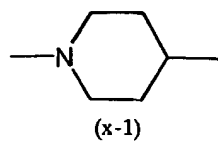
(式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリールオキシ、または  
5 ヘテロアリールオキシを表す。) で示されるいずれかの基；

$X^1$ は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$  ( $R^a$ は水素または低級アルキル)；

$X^2$ は $-NR^bCO-$ 、 $-CONR^b-$ 、 $-NR^bCONR^b-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N$

$R^bSO_2-$ 、または式：





( $R^b$ はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよい低級アルキル)で示されるいずれかの基；

$m$ は0～3の整数；

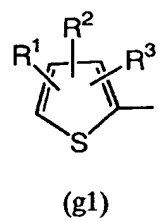
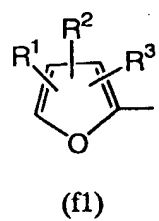
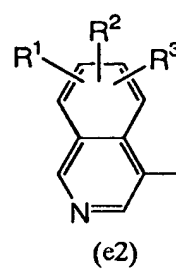
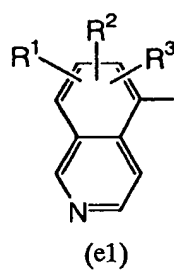
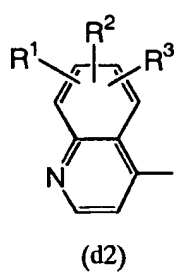
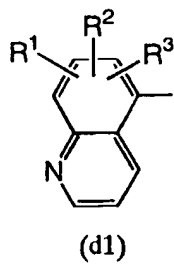
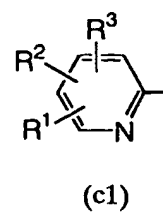
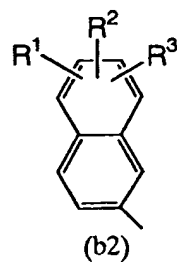
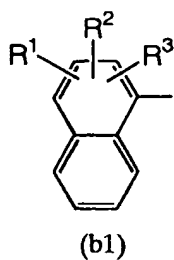
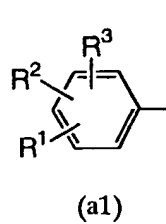
5  $n$ は2～5の整数を表す。

但し、1)  $A^1$ が(a)の基で $R^1$ が水素、 $R^2$ および $R^3$ がクロロ； $B^1$ が(o)の基で $R^4$ がクロロまたはメチル、 $R^5$ が水素； $X^1$ がO； $X^2$ が $NR^bSO_2$ ； $m$ が0；かつ $n$ が2の場合、および2)  $A$ が(a)の基で $R^1$ が水素、 $R^2$ および $R^3$ が水素、ハロゲンおよび低級アルコキシからなる群から選択されるいずれかの

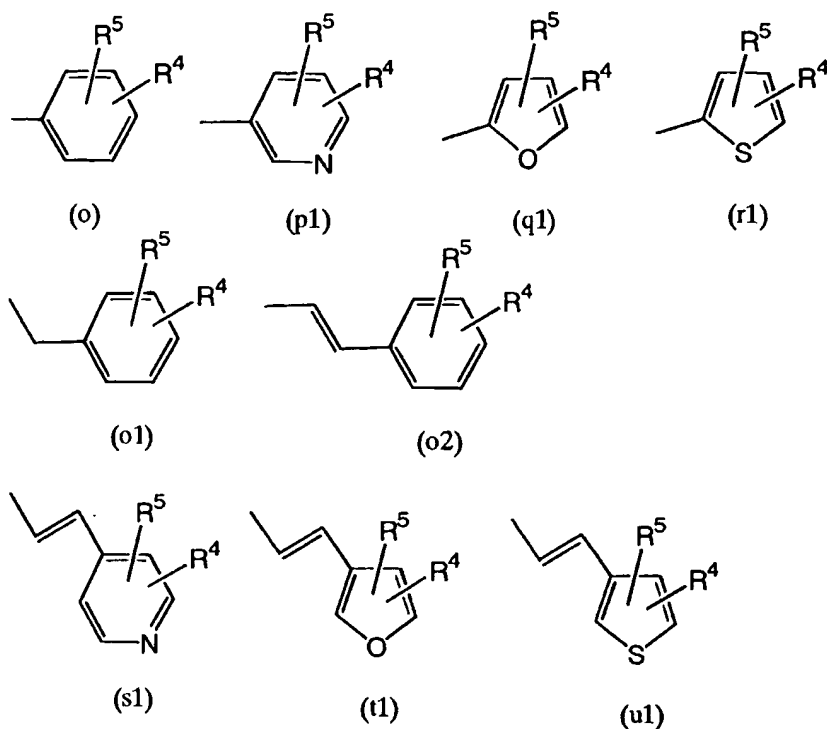
10 基； $X^1$ がO； $X^2$ が(x-1)で示される基； $B^1$ が低級アルキルまたはフェニル； $m$ が0；かつ $n$ が3の場合、を除く。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(18)  $A^1$ が式：



(式中、各記号は前記と同意義。)で示されるいずれかの基；B<sup>1</sup>が式：



(式中、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同意義。)で示されるいずれかの基である、上記  
(17)記載の化合物。

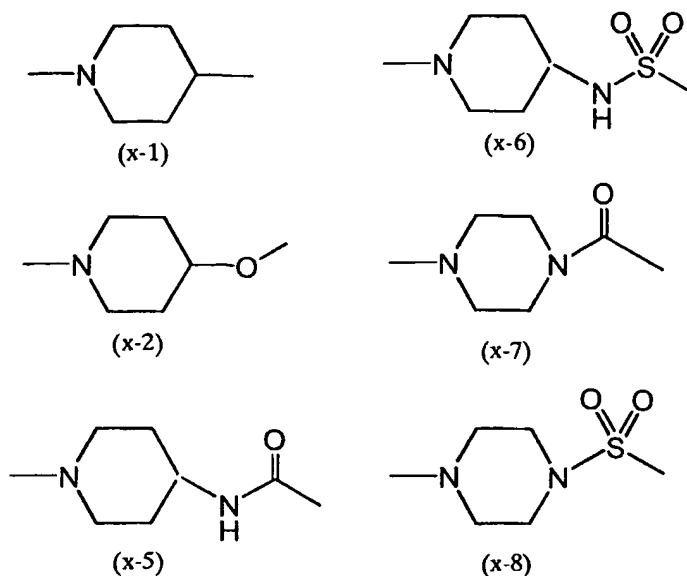
(19)  $A^1$ が(a1)の基； $R^1$ が水素； $R^2$ がハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、または置換フェニルオキシ； $R^3$ が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲン化低級アルキルである、上記(18)記載の化合物。

(20)  $R^3$ が水素である、上記(19)記載の化合物。

(21)  $B^1$ が(o)、(o1)または(o2)の基； $R^4$ が水素、 $R^5$ が水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリールオキシ、またはヘテロアリールオキシである、上記(18)記載の化合物。

(22)  $X^1$ がOである、上記(17)または(18)記載の化合物。

(23)  $X^2$ が $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、または式：

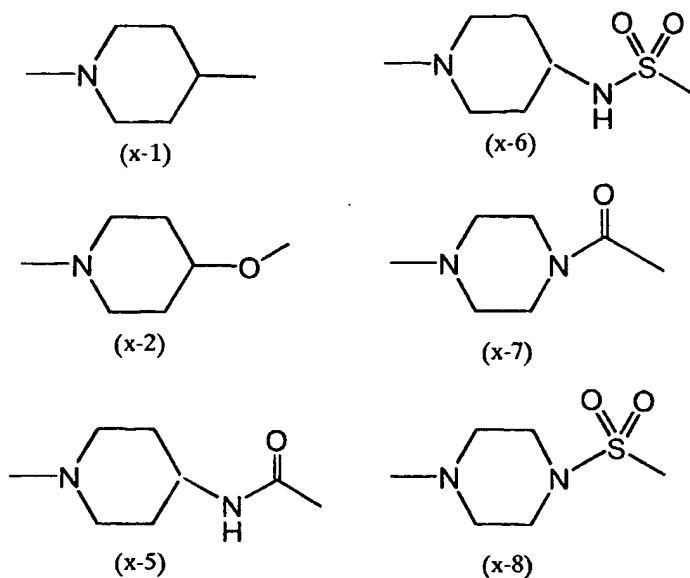


で示されるいずれかの基である、上記（１７）記載の化合物。

（２４）  $m$  が 0 である、上記（１７）または（１８）記載の化合物。

（２５）  $n$  が 3 である、上記（１７）または（１８）記載の化合物。

- 5 （２６）  $A^1$  が (a1) の基； $R^1$  が水素； $R^2$  がハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、または置換フェニルオキシ； $R^3$  が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲン化低級アルキル； $B^1$  が (o)、(o1) または (o2) の基； $R^4$  が水素、 $R^5$  が水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい
- 10 低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリールオキシ、またはヘテロアリールオキシ； $X^1$  が O； $X^2$  が  $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、または式：



で示されるいずれかの基； $m$ が0、かつ $n$ が3である、上記（17）または（18）記載の化合物。

- （27）  $R^3$ が水素； $R^5$ が水素、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、またはハロゲン化低級アルキルである、上記（26）記載の化合物。
- 5

（28） 上記（17）から（27）のいずれかに記載の化合物を含有する医薬。

（29） 上記（17）から（27）のいずれかに記載の化合物を含有する糖尿病の予防または治療薬。

- 10 （30） 上記（27）に記載の化合物を含有する糖尿病の予防または治療薬。

（31） 上記（1）～（27）のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とする、糖尿病の予防または治療方法。

（32） 糖尿病の予防または治療薬を製造するための、上記（1）～（27）のいずれかに記載の化合物の使用。

15

発明を実施するための最良の形態

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は特に断りのない限り、単

独または他の用語との併用のいずれの場合も共通の意味を有するものとする。

低級アルキルは、直鎖又は分枝状の C 1 ~ C 6 アルキルを包含し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル等が例示される。好ましくは、C 1 ~ C 4 アルキルであり、特にメチル、n-ブチルである。

低級アルケニルは、直鎖又は分枝状の C 2 ~ C 6 アルケニルを包含し、ビニル、アリル、i-プロベニル、2-ブテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル等が例示される。好ましくは、C 2 ~ C 4 アルケニルであり、特にビニルである。

10 低級アルコキシは、上記低級アルキルが結合したオキシを包含し、例えばメトキシ、エトキシ、i-プロポキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が例示される。好ましくはメトキシである。

ハロゲンとは、F、Cl、Br、I を意味する。好ましくは、F または Cl である。

15 アリールとは、単環性または縮合性の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、アントリル、インデニル、フェナントリル等が挙げられる。好ましくはフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチルであり、特に好ましくはフェニルである。

20 ヘテロアリールとは、O、S 及び N から選択される同一又は異なるヘテロ原子を含有する芳香族性の単環基又は多環基を意味する。

該単環基はヘテロ原子を 1 ~ 4 個含有する 5 ~ 6 員環基を包含し、その芳香族環基としては、ピリジル、フリル、チエニル、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジニル、トリアジニル等が例示されるが、好ましくはピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、チエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）である。

該多環基は、ヘテロ原子を1～5個含む2又は3環性ヘテロ環基を包含し、好ましくは8～14員環であり、例えば、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、アクリジニル、フェナントリジニル等が例示されるが、より好ましくは

5 キノリル（例：4-キノリル、5-キノリル）、イソキノリル（例：4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ベンゾフリル（例：5-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例：5-ベンゾ[b]チエニル）である。

アリールまたはヘテロアリールが置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、シアノ、ニトロ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ等から選択される同一又は異なる基が例示され、これらは1～5個、好ましくは1～3個の範囲で置換可能ないずれの位置に存在していてもよい。Aで示される環基上の好ましい置換基は、前基の $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ 等であり、Bで示される

15 環基上の好ましい置換基は、前基の $R^4$ 等である。

Aとして好ましくは、置換されていてもよいフェニル（例：フェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、クロロおよびメチルで置換されたフェニル、ジメチルフェニル）、置換されていてもよいナフチル（例： $\alpha$ -または $\beta$ -ナフチル、4-クロロ-1-ナフチル）、置換されていてもよいピリジル（例：4-ピリジル、6-クロロ-2-ヒドロキシ-4-ピリジル）、置換されていてもよいキノリル（例：5-キノリル、6-クロロ-8-ヒドロキシ5-キノリル）、置換されていてもよいイソキノリル（例：4-イソキノリル、6-クロロ-4-イソキノリル）、置換されていてもよいフリル（例：2-フリル、4-クロロ-2-フリル）、置換されていてもよいチエニル（例：2-チエニル、4-クロロ-2-チエニル）、置換されていてもよいベンゾフリル（例：5-ベンゾ[b]フリル、3-クロロ-5-ベンゾ[b]フリル）、または置換

20

25

- 5 されていてもよいベンゾチエニル（例：5-ベンゾ [b] チエニル、3-クロロ-5-ベンゾ [b] チエニル）等である。また好ましくは、前記 A<sup>1</sup> の各基であり、特に好ましくは、A が 1～3 個、特に 2 個のハロゲンによって置換されたフェニル、ハロゲンと低級アルキルによって置換されたフェニル、2 個の低級アルキルによって置換されたフェニル、置換フェニルオキシによって置換されたフェニル、またはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲン化低級アルキルからなる群から選択される 1 以上の基ならびに置換フェニルオキシによって置換されたフェニルである。経口吸収性の点からは、A は置換フェニルオキシによって置換されたフェニル等が特に好ましい。
- 10 B は好ましくは、n-ブチル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい 2-フェニルビニル、置換されていてもよいピリジル（例：3-ピリジル、4-ピリジル）、置換されていてもよい 2-ピリジルビニル（例：2-（4-ピリジル）ビニル）、置換されていてもよいフリル（例：2-フリル、3-フリル）、置換されていてもよい 2-フリルビニル（例：2-（3-フリル）ビニル）、置換されていてもよいチエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、または置換されていてもよい 2-チエニルビニル（例：2-（3-チエニル）ビニル）等である。これらの置換基として好ましくは、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、低級アルキル（例：メチル、n-ブチル）、低級アルコキシ（例：メトキシ）、4-ピリジルオキシ、フェノキシ等であり、
- 15 置換位置は好ましくはパラ位である。特に好ましくは、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 2-フェニルビニルまたはピリジルである。また B としては、前記 B<sup>1</sup> の各基が包含される。

X<sup>1</sup> は好ましくは O または S、特に好ましくは O である。

- 20 X<sup>2</sup> における D で示される 2 価のヘテロ環基としては、O、S 及び N から選択される同一又は異なるヘテロ原子を 1～2 個含有する芳香族または非芳香性の 5～6 員環基を意味するが、好ましくは N 原子を含有する非芳香性の基であり、よ



り好ましくはピペリジンジイル（例：ピペリジン-1, 4-ジイル）、ピペラジンジイル（例：ピペラジン-1, 4-ジイル）等である。

R<sup>b</sup>における「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、アミノ、置換アミノ（置換基：メチル、エチル等の低級アルキル）、ヒドロキシ、  
5 カルボキシル、低級アルコキシカルボニル（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、置換されていてもよいアリール（例：p-カルボキシフェニル、p-メトキシカルボニルフェニル等）、置換されていてもよく縮合されていてもよいヘテロ環（例：フタリイミド等）等が例示されるが、好ましくはカルボキシである。

10 R<sup>b</sup>としては、水素、メチル、エチル、プロピル、アミノメチル、アミノエチル、メチルアミノプロピル、ヒドロキシプロピル、カルボキシエチル、メトキシカルボニルエチル、p-カルボキシベンジル、p-メトキシベンジル、フタリイミドプロピル等が例示されるが、好ましくはカルボキシメチル等である。また一つの基内にR<sup>b</sup>が複数存在する場合、同一または異なってもよい。

15 mは好ましくは0である。

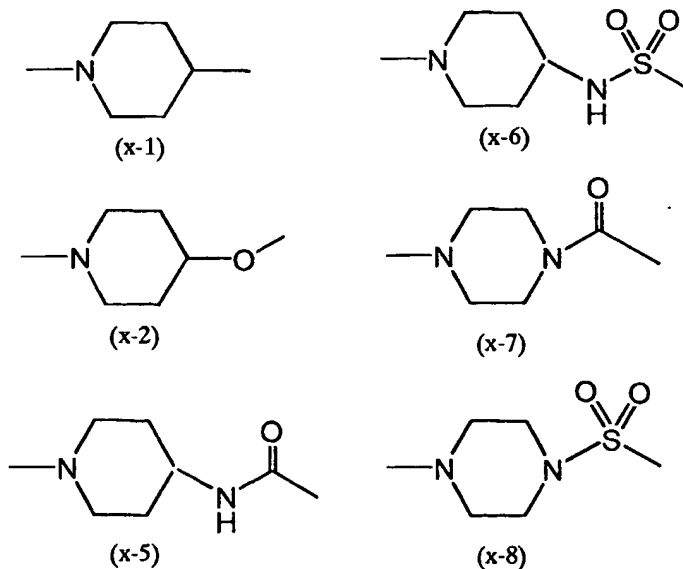
nは好ましくは3である。

化合物(I)の好ましい態様は、前記化合物(II)を包含する。化合物(II)において、A<sup>1</sup>として好ましくは、前記(a1)、(b1)、(b2)、(c1)、(d1)、(d2)、(e1)、(e2)、(f1)、(g1)、(h1)、  
20 または(i1)の基であり、より好ましくは(a1)または(c1)の基である。特に好ましくは、A<sup>1</sup>が(a1)の基でR<sup>1</sup>が水素、R<sup>2</sup>がハロゲン（例：F、Cl等）、低級アルキル（例：メチル、t-ブチル等）、低級アルコキシ（例：メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン化低級アルキル（例：CF<sub>3</sub>等）、または置換フェニルオキシ（置換基の例：メチル、t-ブチル、メトキシ、CF<sub>3</sub>、ハロゲン  
25 ン等）；R<sup>3</sup>が水素、ハロゲン（例：F、Cl等）、低級アルキル（例：メチル、t-ブチル等）、低級アルコキシ（例：メトキシ、エトキシ等）、またはハロゲ

ン化低級アルキル（例： $\text{CF}_3$ 等）である。 $\text{R}^3$ は特に好ましくは水素である。 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ がハロゲンの場合、特にm-およびp-位が好ましい。

- $\text{B}^1$ は好ましくは(o)、(o1)、または(o2)の基である。 $\text{R}^4$ は好ましくは水素、 $\text{R}^5$ は好ましくは水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、
- 5 シアノ、低級アルキル（例：メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル等）、置換されていてもよい低級アルコキシ（例：メトキシ、カルボキシメトキシ、メトキシカルボニルメトキシ等）、低級アルコキシカルボニル（例：メトキシカルボニル等）、ハロゲン化低級アルキル（例： $\text{CF}_3$ 等）、アリールオキシ（例：フェニルオキシ等）、またはヘテロアリールオキシ（例：2-チオフェニルオキシ、
- 10 シ、4-ピリジルオキシ等）である。

$\text{X}^1$ は好ましくはOである。 $\text{X}^2$ は好ましくは $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、または以下に示される基：



である。

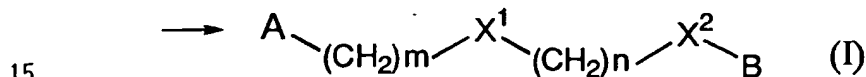
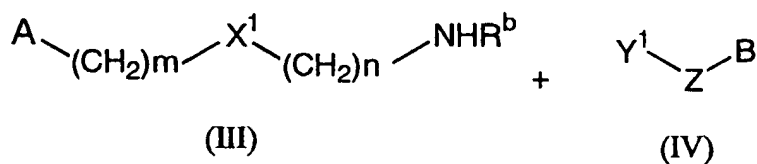
- 15 mは好ましくは0である。nは好ましくは3である。

化合物(II)として好ましくは、 $\text{A}^1$ が(a1)の基； $\text{R}^1$ が水素； $\text{R}^2$ がハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、または置換フ

エニルオキシ； $R^3$ が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、または  
 ハロゲン化低級アルキル； $B^1$ が(o)、(o1)または(o2)の基； $R^4$ が水素、  
 $R^5$ が水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アル  
 キル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロ  
 5 ゲン化低級アルキル、アリールオキシ、またはヘテロアリールオキシ； $X^1$ がO；  
 $X^2$ が $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、または前記(x-1)、  
 (x-2)、(x-5)、(x-6)、(x-7)または(x-8)で示される基；mが0、  
 かつnが3の場合である。その中でもより好ましくは、 $R^3$ が水素； $R^5$ が水素、ハ  
 ロゲン、カルボキシル、ヒドロキシ、低級アルキル、置換されていてもよい低級  
 10 アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、またはハロゲン化低級アルキルの場合  
 である。

化合物(I)の代表的製法を以下に例示するが、化合物(II)も同様にして合  
 成可能である。

(製法1)  $X^2$ が $-NR^b SO_2-$ 、 $-NR^b CO-$ 、または $-NR^b CONR^b-$ の場合

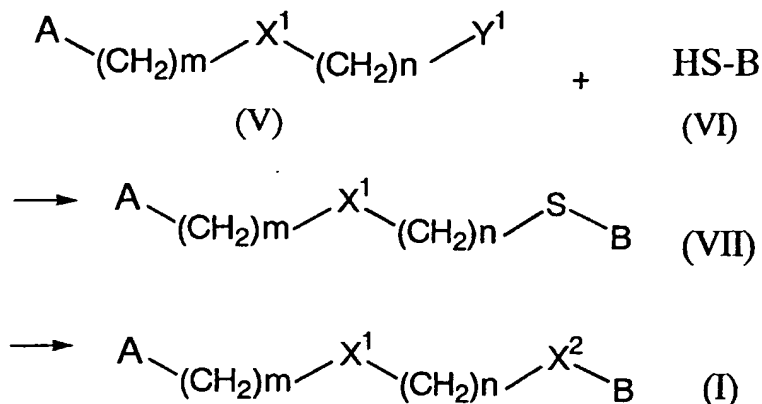


(式中、 $Y^1$ は脱離基(例；ハロゲン等)；Zは $SO_2$ 、CO、 $CONR^b$ ；その  
 他の記号は前記と同意義)

化合物(III)と化合物(IV)とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物  
 (I)を得る。塩基としては、炭酸塩( $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 等)やNaOH、  
 20 3級アミン(例： $Et_3N$ )等を使用できる。またKIを併用してもよい。溶媒と  
 しては、 $CH_3CN$ 、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド  
 (DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)等が使用できる。反応温度は通常、

約 10～200℃、好ましくは室温～約 110℃であり、反応時間は数時間～数十時間、好ましくは約 1～20 時間、より好ましくは約 3～15 時間である。化合物 (III) と化合物 (IV) は周知の反応により合成するか、または市販品を利用すればよい。

5 (製法 2)  $X^2$  が  $-SO_2-$  の場合



(式中、各記号は前記と同意義)

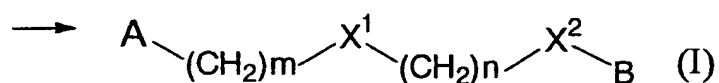
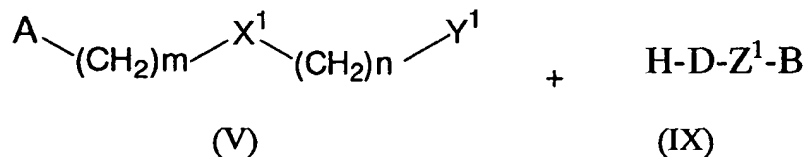
化合物 (V) と化合物 (VI) とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物 (VII) を得る。塩基としては、炭酸塩 ( $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  等)、 $NaOH$ 、  
 10  $t-BuOK$ 、3 級アミン (例:  $Et_3N$ ) 等を使用できる。また  $KI$  を併用してもよい。溶媒としては、 $CH_2Cl_2$ 、 $CH_3CN$ 、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、テトラヒドロフラン (THF) 等が使用できる。反応温度は通常、室温～約 100℃、好ましくは室温～約 60℃であり、反応時間は数時間～数十時間、好ましくは約 1～20 時間、より好ましくは約 3～15 時間である。化合物 (V) と化合物 (VI) は周知の反応により合成  
 15 するか、または市販品を利用すればよい。

次に化合物 (VII) を酸化して化合物 (I) を得る。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酸、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸等が使用  
 20 できる。溶媒としては、 $CH_2Cl_2$ 、 $CH_3CN$ 、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、テトラヒドロフラン (THF) 等が

使用できる。反応温度は通常、約 0 ～ 50℃、好ましくは約 0℃～室温であり、反応時間は数時間～数十時間、好ましくは約 1 ～ 20 時間、より好ましくは約 3 ～ 15 時間である。

(製法 3)  $X^2$  が  $-D-$ 、 $-D-O-$ 、 $-D-NR^bCO-$ 、 $-D-NR^bSO_2-$

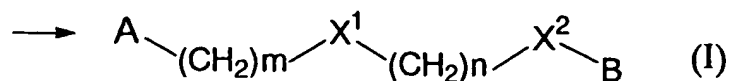
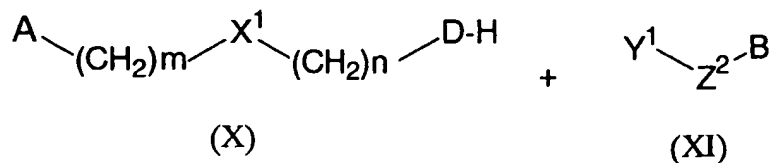
5  $-$  の場合



(式中、 $Z^1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR^bCO-$ 、 $-NR^bSO_2-$ 、その他の記号は前記と同意義)

化合物 (V) と化合物 (IX) とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物  
 10 (I) を得る。塩基としては、炭酸塩 ( $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$  等) や  $NaOH$ 、3 級アミン等を使用できる。また  $KI$  を併用してもよい。溶媒としては、 $CH_3CN$ 、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が使用できる。反応温度は通常、約 10 ～ 200℃、好ましくは室温～約 110℃  
 15 くは約 3 ～ 15 時間である。化合物 (IX) は周知の反応により合成するか、または市販品を利用すればよい。

(製法 4)  $X^2$  が  $-D-CO-$ 、 $-D-SO_2-$  の場合



(式中、 $Z^2$ はCO、 $SO_2$ ；その他の記号は前記と同意義)

化合物(X)と化合物(XI)とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物(I)を得る。塩基としては、炭酸塩( $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ 等)やNaOH、3級アミン(例:  $Et_3N$ )等を使用できる。またKIを併用してもよい。溶媒としては、 $CH_3CN$ 、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)等が使用できる。反応温度は通常、約10~200℃、好ましくは室温~約110℃であり、反応時間は数時間~数十時間、好ましくは約1~20時間、より好ましくは約3~15時間である。化合物(III)と化合物(IV)は周知の反応により合成するか、または市販品を利用すればよい。

なお上記の各反応前には所望により、当業者に周知の方法に従い官能基に対して適当な保護反応を行い、また反応後は脱保護反応を行ってもよい。

化合物(I)の製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニア、有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、ハロゲンイオン等により形成される塩又は分子内塩が例示される。該無機塩基としては、アルカリ金属(Na, K等)、アルカリ土類金属(Ca, Mg等)、有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、コリン、プロカイン、エタノールアミン等が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示される。有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、シュウ酸等が例示される。塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギン、オルニチン、ヒスチジン等が例示される。また化合物(I)は、水やアルコール等の溶媒和物であってもよい。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam

1985 に記載されている。

本化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体  
5 のようなプロドラッグが例示され、例えばメチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル等が挙げられる。

本化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示され、例えば  $-O-CO-C_2H_5$ 、 $-O-CO-(t-Bu)$ 、 $-O-CO-C_{15}H_{31}$ 、 $-O-CO-(m-COONa-Ph)$ 、 $-O-CO-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O-CO-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-O-CO-CH_2N(CH_3)_2$  等が挙げられる。  
10

本化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示され、例えば  $-NH-CO-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-NH-CO-CH(NH_2)CH_3$  等が挙げられる。  
15

化合物 (I)、特に化合物 (II) は、医薬、特に糖尿病の予防または治療薬として、人を含む動物に経口又は非経口的に投与可能である。投与剤形としては、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等が例示される。製剤化に際しては、所望により種々の添加剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤、コーティング剤を使用できる。投与量は、被験体の年齢、体重、症状や投与方法などにより異なり特に限定されないが、通常、成人 1 日当たり、経口投与の場合、  
20 約 20 mg ~ 約 1000 mg であり、非経口投与の場合、約 2 mg ~ 約 100 mg である。  
25

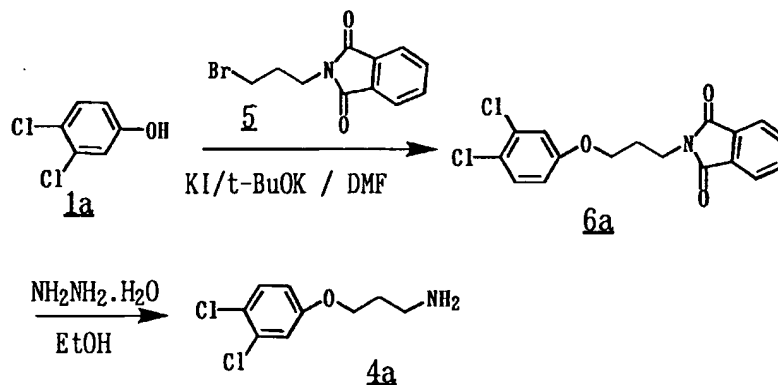
化合物 (I) を投与することにより、グルコースの利用率が増加して、その結果、血中グルコースが低下する。この作用メカニズムとしては、(1)各臓器でのインスリンに対する反応性の増加 (インスリン抵抗性の改善)、(2)膵臓でのグルコースに対する感受性の高まりによるインスリン分泌の亢進、(3)膵臓でのインスリン合成の抗進等の可能性が考えられる。すなわち化合物 (I) は、I 型または II 型糖尿病、好ましくは II 型糖尿病の予防または治療薬として有用である。

(実施例)

(略号)

- 10 Me: メチル, Et: エチル, tBu: t-ブチル, EtOH: エタノール, DMF: ジメチルホルムアミド, THF: テトラヒドロフラン, AcOEt: 酢酸エチル, n-Hex: n-ヘキサン

参考例 1



(1) 6a の合成

- 15 N-[3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]phthalimide

3,4-ジクロロフェノール(1a)10g tBuOK6.9g の DMF100ml 溶液を室温で 1.5 時間攪拌する。N-(3-ブチル)フタルイミド 18g、KI (沃化カリウム) 2.0g を加え、90℃で 14 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $\text{MgSO}_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた粗結晶を、エーテルで洗淨し(6a)19.47g(90%)を得る。

20



NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm(200 MHz)

2.178(2H, quint., J=9Hz) 3.091(2H, t, J=9Hz) 3.991(2H, t, J=9Hz) 6.642(1H, dd, J1=13Hz, J2=4Hz) 6.856(1H, d, J=4Hz) 7.267(1H, d, J=13Hz) 7.55~7.90(4H, m)

(2)4a の合成

# 5 3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propylamine

(6a)19.47g を EtOH 200ml に溶解し、次いでヒドラジン 1 水和物 5.8g を加える。混合物を還流下に 2 時間攪拌した。析出結晶を濾別し、濾液を減圧下に濃縮し (4a)10.6g(86%)を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

10 1.30~1.60(2H, m) 1.916(2H, quint., J=7Hz) 2.897(2H, t, J=7Hz)

4.019(2H, t, J=7Hz) 6.753(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.997(1H, d, J=3Hz)

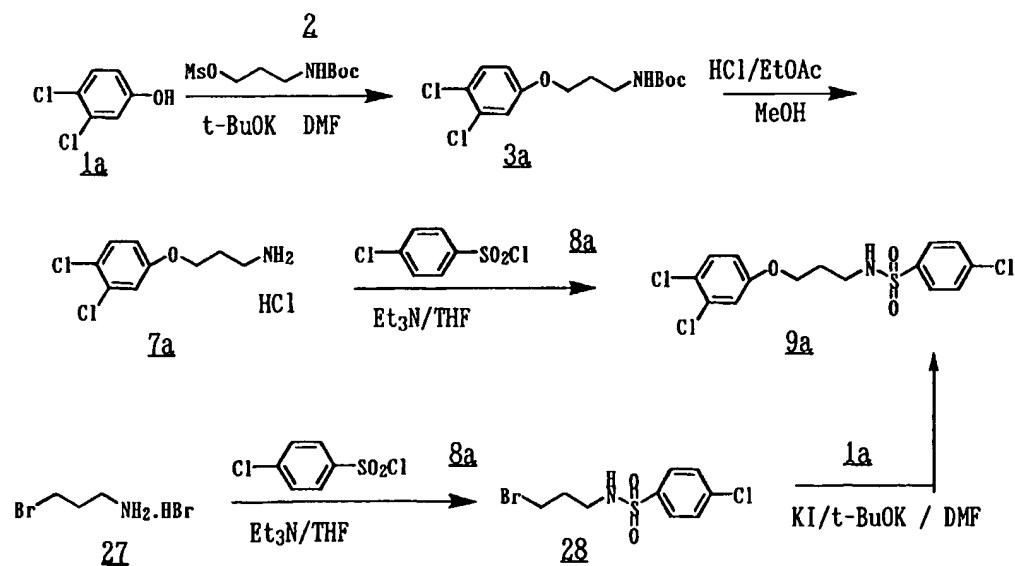
7.307(1H, d, J=9Hz)

IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>

3000, 2923, 2854, 2788, 2750, 2613, 2459, 2069, 1590, 1566, 1481, 1467, 1386, 1296, 12

15 32

## 実施例 1



(1)3a の合成

## [3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]-carbamic acid ter-butyl ester

3,4-ジクロロフェノール(1a)2.94g tBuOK 2.02g の DMF30ml 溶液を室温で 1.5 時間攪拌する。その溶液に、メタンスルホン酸 3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルエステル(2)4.8g を加え、70℃で 11 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し(3a)5.31g(92%)を得る。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

1.441(S, 9H)1.968(2H, quint.,  $J=6Hz$ )3.308(2H, q,  $J=6Hz$ )3.980(2H, t,  $J=6Hz$ )4.5  
10 ~4.75(1H, m)6.745(1H, dd,  $J_1=9Hz$ ,  $J_2=3Hz$ ) 6.986(1H, d,  $J=3Hz$ )  
7.311(1H, d,  $J=9Hz$ )

## (2)7a の合成

## 3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propylamine HCl

(3a)5.3g をメタノール30ml に溶解する。次いで 4N-HCl/AcOEt 溶液 35ml を加える。  
15 室温で 2.5 時間攪拌反応した後溶媒を留去して、白結晶(7a)3.61g(88%)を得る。

IR (Nujol)  $cm^{-1}$

3000, 2923, 2854, 2788, 2750, 2613, 2459, 2069, 1590, 1566, 1481, 1467, 1386, 1296, 1232

## (3)28 の合成

## 20 N-(3-Bromo-Propyl)-4-chloro-benzenesulfonamide

3-ブトキシカルボニルアミン・HBr (27)10g、p-クロロベンゼンスルホンクロリド(8a)10.1g、トリエチルアミン16.2g を THF 150ml に溶かし、室温で 10 時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=20/1)にて精製し、粗結晶し(28)13.9g(97%)を得る。  
25

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

2.041(2H, quint., J=6Hz) 3.135(2H, q, J=6Hz) 3.424(2H, t, J=6Hz) 4.90~  
5.02(1H, m) 7.508(2H, d, J=9Hz) 7.821(2H, d, J=9Hz)

(4)9a の合成

4-Chloro-N-[3-(3,4-dichloro-phenoxy)-propyl]-benzenesulfonamide

5 (方法 A)

(7a)2.56g、p-クロロベンゼンスルフォニル クロリド(8a)2.24g、トリエチルアミン2.53g を THF 30ml に溶かし、室温で 10 時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し、

- 10 AcOEt/エチル-ヘキサンより再結晶し(9a)4.0g(88%)白色の結晶(融点;86.5~87.5°C)を得る。

元素分析(%): $C_{15}H_{14}Cl_3N_3O_3S$

計算値:C=45.65, H=3.58, N=3.55, Cl=26.95, S=8.12

実験値:C=45.66, H=3.59, N=3.66, Cl=26.00, S=8.20

- 15 NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.960(2H, quint., J=6Hz) 3.189(2H, q, J=6Hz) 3.930(2H, t, J=6Hz) 4.70~4.85(1H, m)  
6.681(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.915(1H, d, J=3Hz) 7.311(1H, d, J=9Hz)  
7.451(2H, d, J=9Hz) 7.785(2H, d, J=9Hz)

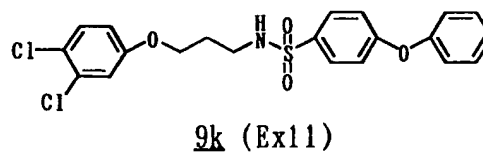
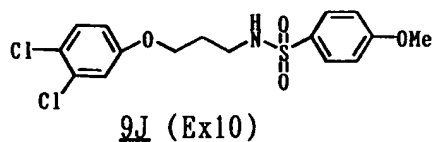
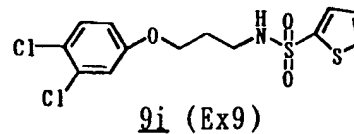
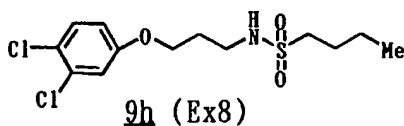
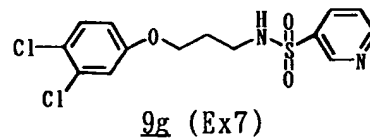
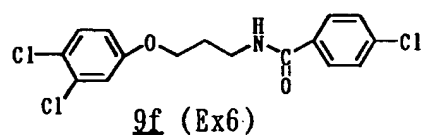
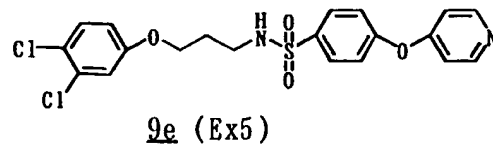
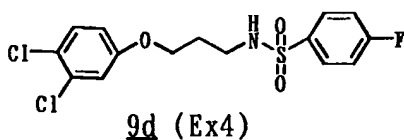
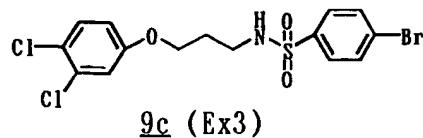
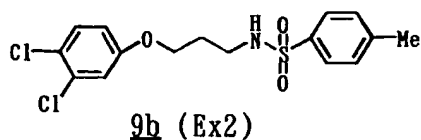
(方法 B)

- 20 3,4-ジクロロフェノール(1a)4.5g、tBuOK 3.1g の DMF 45ml 溶液を室温で 1.5 時間攪拌する。(28)9.15g KI 1.37g を加え、100°C で 20 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=20/1)にて精製し、AcOEt/エチル-ヘキサンより再結晶し(9a)7.49g(69%)を得る。

25

実施例 2 ~ 11 の化合物を実施例 1 (4)の方法 A に準じて合成した。但し、実施

例 6 においては、p-クロロベンゼンスルホン酸 クリト<sup>®</sup>(8a)のかわりに、p-クロロベンゾイル クリト<sup>®</sup>(30)を用いた。構造式を以下に示す。



## 5 実施例 2

### 化合物 9b

元素分析(%):C16H17Cl2N03S

計算値:C=51.35,H=4.58,N=3.74,Cl=18.94,S=8.57

実験値:C=51.25,H=4.48,N=3.90,Cl=18.97,S=8.46

10 融点:117.0~118.0°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.944(2H,quint.,J=7Hz)2.406(3H,s)3.167(2H,q,J=7Hz)3.924(2H,t,J=7Hz)4.60

~4.75(1H, m) 6.682(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.895(1H, d, J=3Hz) 7.22~  
7.36(3H, m) 7.728(2H, d, J=8Hz)

### 実施例 3

化合物 9c

#### 5 元素分析(%): C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

計算値: C=41.03, H=3.21, N=3.19, Br=18.20, Cl=16.15, S=7.30

実験値: C=40.99, H=3.15, N=3.29, Br=18.21, Cl=16.01, S=7.25

融点: 96.0~97.5°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

- 10 1.958(2H, quint., J=6Hz) 3.188(2H, q, J=6Hz) 3.936(2H, t, J=6Hz) 4.75~  
4.90(1H, m) 6.674(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.916(1H, d, J=3Hz) 7.312(1H, d, J=9Hz)  
7.613(2H, d, J=9Hz) 7.709(2H, d, J=9Hz)

### 実施例 4

化合物 9d

#### 15 元素分析(%): C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

計算値: C=47.63, H=3.73, N=3.70, Cl=18.75, F=5.02, S=8.48

実験値: C=47.58, H=3.64, N=3.86, Cl=18.76, F=4.96, S=8.46

融点: 63.0~64.0°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

- 20 1.954(2H, quint., J=6Hz) 3.168(2H, q, J=6Hz) 3.936(2H, t, J=6Hz) 4.90~5.05(1H, m)  
6.680(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.906(1H, d, J=3Hz) 7.10~7.35(3H, m) 7.82~  
7.94(2H, m)

### 実施例 5

化合物 9e

#### 25 元素分析(%): C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.0.25H<sub>2</sub>O

計算値: C=52.47, H=4.07, N=6.12, Cl=15.49, S=7.00

実験値: C=52.00, H=3.76, N=6.09, Cl=15.91, S=7.10

融点: 117.0~117.5°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.993(2H, quint., J=6Hz) 3.217(2H, q, J=6Hz) 3.964(2H, t, J=6Hz) 5.30~

5 5.40(1H, m) 6.693(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.85~7.00(3H, m) 7.85~

7.95(2H, m) 8.40~8.70(2H, m)

#### 実施例 6

化合物 9f

元素分析(%): C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

10 計算値: C=53.58, H=3.93, N=3.91, Cl=29.66,

実験値: C=53.48, H=3.79, N=3.95, Cl=29.59,

融点: 117.5~118.5°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

2.119(2H, quint., J=6Hz) 3.650(2H, q, J=6Hz) 4.066(2H, t, 6Hz) 6.40~6.60(1H, m)

15 6.740(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.983(1H, d, J=3Hz)

7.324(1H, d, 9Hz) 7.406(2H, d, J=8Hz) 7.696(2H, d, J=8Hz)

#### 実施例 7

化合物 9g

元素分析(%): C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

20 計算値: C=46.55, H=3.91, N=7.75, Cl=19.63, S=8.89

実験値: C=46.42, H=3.87, N=7.67, Cl=19.85, S=9.00

融点: 114.0~115.0°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.994(2H, quint., J=6Hz) 3.241(2H, q, J=6Hz) 3.964(2H, t, J=6Hz) 5.00~

25 5.15(1H, m) 6.697(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.915(1H, d, J=3Hz) 7.309(1H, d, J=9Hz)

7.40~7.50(1H, m) 8.10~8.20(1H, m) 8.70~8.90(1H, m) 9.00~9.20(1H, m)

実施例 8

化合物 9h

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 0.928(2H, t, J=7Hz) 1.429(2H, sextet., 7Hz) 1.70~1.84(2H, m)  
 5 2.047(2H, quint., J=6Hz) 2.95~3.05(2H, m) 1.327(2H, q, J=7Hz)  
 4.040(2H, t, J=6Hz) 4.45~4.55(1H, m) 6.741(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz)  
 6.994(1H, d, J=3Hz) 7.325(1H, d, J=9Hz)

実施例 9

化合物 9i

- 10 元素分析(%): C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

計算値: C=42.63, H=3.58, N=3.82, Cl=19.36, S=17.51

実験値: C=42.56, H=3.49, N=3.93, Cl=19.32, S=17.71

融点: 114.0~115.0°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 15 1.999(2H, quint., J=6Hz) 3.266(2H, q, J=6Hz) 3.977(2H, t, J=6Hz) 4.70~  
 4.83(1H, m) 6.714(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.934(1H, d, J=3Hz) 7.05~  
 7.10(1H, m) 7.313(1H, d, J=9Hz) 7.55~7.66(2H, m)

実施例 10

化合物 9j

- 20 元素分析(%): C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

計算値: C=49.24, H=4.39, N=3.59, Cl=18.17, S=8.21

実験値: C=49.30, H=4.31, N=3.69, Cl=18.06, S=8.40

融点: 94.5~95.5°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 25 1.940(2H, quint., J=6Hz) 3.155(2H, q, J=6Hz) 3.845(3H, s) 3.922(2H, t, J=6Hz) 4.65  
 ~4.75(1H, m) 6.676(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.88~6.98(3H, m)

7.296(1H, d, J=9Hz) 7.776(2H, d, J=9Hz)

### 実施例 1 1

化合物 9k

元素分析(%): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

5 計算値: C=55.76, H=4.23, N=3.10, Cl=15.67, S=7.09

実験値: C=55.73, H=4.18, N=3.16, Cl=15.67, S=7.22

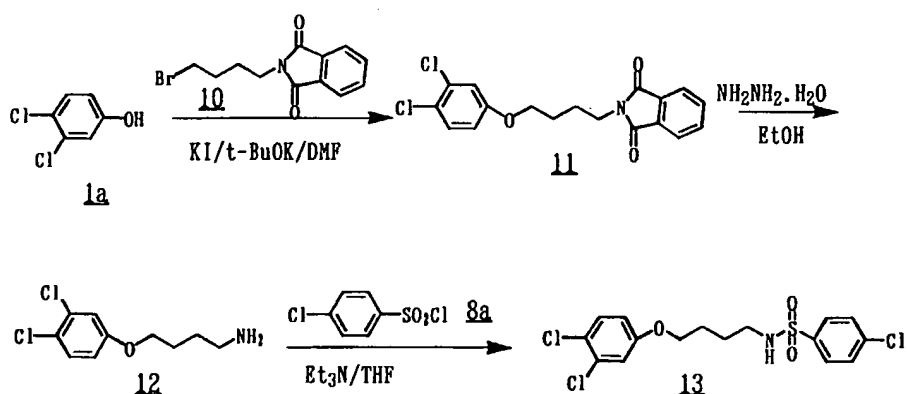
融点: 87.0~88.0°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.967(2H, quint., J=6Hz) 3.173(2H, q, J=6Hz) 3.956(2H, t, J=6Hz) 4.70~

10 4.80(1H, m) 6.696(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.928(1H, d, J=3Hz) 6.98~7.85(10H, m)

### 実施例 1 2



(1) 11 の合成

N-[4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-butyl]phthalimide

- 15 3,4-ジクロロフェノール(1a)6g、 t-BuOK 4.1g の DMF100ml 溶液を室温で 1.5 時間攪拌する。N-(4-ブロモフェニル)フタルイミド(10)11.1g、 KI1.83g を加え、 95°C で 12 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、 AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィ-(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し、エチルエーテル/n-Hex にて洗浄して(11)12.1g(90%)を得る。
- 20



NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.75~1.98(4H,m) 3.765(2H,t,J=7Hz) 3.957(2H,t,J=6Hz)

6.723(1H,dd,J1=9Hz,J2=3Hz) 6.955(1H,d,J=3Hz) 7.283(1H,d,J=9Hz) 7.68~

7.90(4H,m)

5 (2)12 の合成

4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-butylamine

(11)12g を EtOH120ml に溶解し、次いでヒドラジン1水和物 3.3g を加える。混合物を還流下に2時間攪拌した。析出結晶を濾別し、濾液を減圧下に濃縮し

(12)5.89g(76%)を油状物として得た。

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.55~2.00(6H,m) 2.781(2H,t,J=7Hz) 3.940(2H,t,J=7Hz)

6.740(1H,dd,J1=9Hz,J2=3Hz) 6.980(1H,d,J=3Hz) 7.306(1H,d,J=9Hz)

(3)13 の合成

4-Chloro-N-[3-(3,4-dichloro-phenoxy)-butyl]-benzenesulfonamide

- 15 (12)1.5g、p-クロロベンゼンスルホンイル クロライド(8a)1.35g、トリエチルアミン1.3g を THF 12ml に溶かし、室温で10時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し、エチルエーテル/n-Hex より再結晶し(13)2.5g(98%)を得る。

20 元素分析(%):C16H16Cl3N03S

計算値:C=47.02,H=3.95,N=3.43,Cl=26.02,S=7.84

実験値:C=46.93,H=3.90,N=3.54,Cl=25.99,S=7.92

融点:78.0~79.0°C

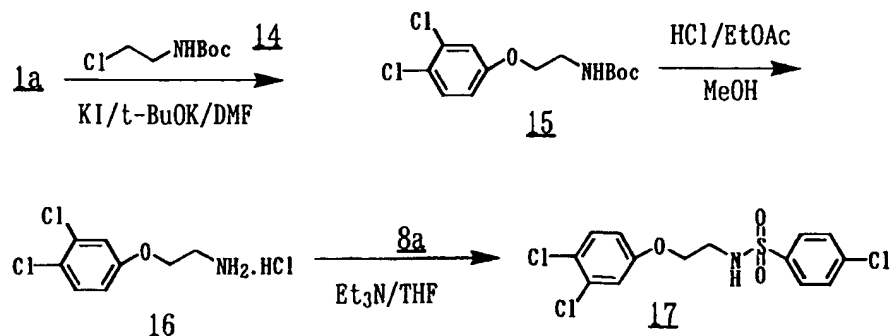
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

25 1.60~1.85(4H,m) 3.038(2H,q,J=6Hz) 3.889(2H,t,J=6Hz) 4.65~

4.75(1H,m) 6.698(1H,dd,J1=9Hz,J2=3Hz) 6.934(1H,d,J=3Hz) 7.308(1H,d,J=9Hz)

7.494(2H, d, J=9Hz) 7.808(2H, d, J=9Hz)

### 実施例 13



(1) 15 の合成

#### 5 [2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-carbamic acid ter-butyl ester

3,4-ジクロロフェノール(1a) 5g、t-BuOK 3.44g の DMF 35ml 溶液を室温で 1.5 時間攪拌する。その溶液に、1-クロロ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルエステル(2a) 6.07g を加え、95°C で 11 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し(15) 9.1g(97%)を油状物として得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.458(9H, s) 3.519(2H, q, J=5Hz) 3.979(2H, t, J=5Hz) 4.85~5.05(1H, m) 6.70~7.02(2H, m) 7.317(1H, d, J=9Hz)

#### 15 (2) 16 の合成

##### 2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-ethyl amine HCl

(15) 9.0g をメタノール 60ml に溶解する。次いで 4N-HCl/AcOEt 溶液 45ml を加える。室温で 2.5 時間攪拌反応した後、溶媒を留去して白色結晶(16) 5.4g(75.8%)を得る。

IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>

20 3220, 2915, 2777, 2742, 2688, 2650, 2579, 2540, 2508, 2436, 2044, 1599, 1570, 1518, 1475, 1466, 1411, 1379, 1284

## (3)17 の合成

## 4-Chloro-N-[2-(3,4-dichloro-phenoxy)-ethyl]-benzenesulfonamide

(16)1.0g、p-クロロベンゼンスルホニル クロリド (8a)0.92g、トリethylアミン 1.12g を THF 20ml に溶かし、室温で6時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。

- 5 有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた結晶をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=20/1)にて精製し、AcOEt/ethyl-ethyl/n-Hex より再結晶し(17)1.4g(89%)を得る。

元素分析(%): $C_{14}H_{12}Cl_3N_1O_3S$

計算値:C=44.17,H=3.18,N=3.68,Cl=27.94,S=8.32

- 10 実験値:C=44.06,H=3.12,N=3.83,Cl=27.74,S=8.55

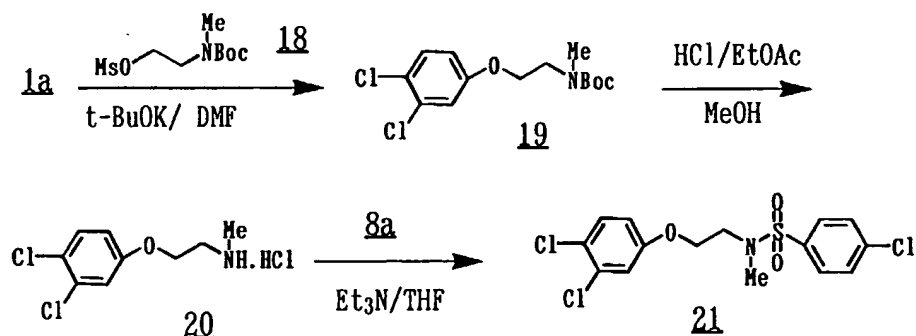
融点:115.0~116.0°C

NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

3.376(2H,q,J=5Hz)3.964(2H,t,J=5Hz)5.00~5.10(1H,m)

6.647(1H,dd,J1=9Hz,J2=3Hz)6.878(1H,d,J=3Hz)7.303(1H,d,J=9Hz)

- 15 7.477(2H,d,J=9Hz)7.814(2H,d,J=9Hz)

実施例 1 4

## (1)19 の合成;

## [2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester

- 20 3,4-ジクロロフェノール(1a)2.34g、t-BuOK 1.62g の DMF15ml 溶液を室温で1.5時間攪拌する。その溶液に、メタンスルホン酸 2-(tert-ブトキシカルボニルメチルエステル (18)4.0g を

加え、95℃で12時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、AcOEtで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層をMgSO<sub>4</sub>にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=20/1)にて精製し(19) 3.16g(69%)を得る。

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.476(9H, s) 2.979(3H, s) 3.597(2H, t, J=6Hz) 4.043(2H, t, J=6Hz) 6.704(1H, dd, J<sub>1</sub>=9 Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.976(1H, d, J=3Hz) 7.269(1H, d, J=9Hz)

(2)20の合成

[2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-methyl-amine HCl

10 (19)3.0gをメタノール 20mlに溶解する。次いで4N-HCl/AcOEt溶液 25mlを加える。室温で4時間攪拌反応した後、溶媒を留去して白色結晶(20)1.05g(44%)を得る。

IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>

3050, 2925, 2852, 2702, 2468, 2420, 1606, 1591, 1570,  
1475, 1463, 1454, 1396, 1355, 1280, 1263, 1229,

15 (3)21の合成

4-Chloro-N-[2-(3,4-dichloro-phenoxy)-ethyl]-N-methyl-benzenesulfonamide

(20)0.95g、p-クロロベンゼンスルホニル クロリド(8a)0.82g、トリethylアミン 1.31gをTHF 20mlに溶かし、室温で6時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEtで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層をMgSO<sub>4</sub>にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し、ethyl-ter/n-Hexより再結晶し(21)1.2g(82%)を得る。

元素分析(%):C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

計算値:C=45.65, H=3.58, N=3.55, Cl=26.95, S=8.12

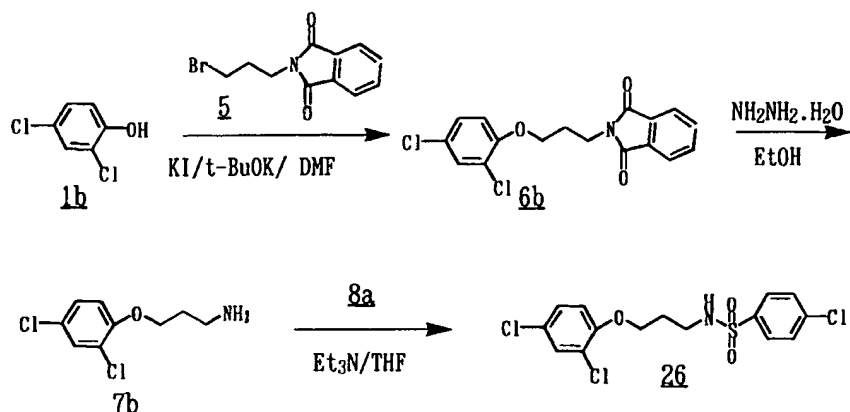
実験値:C=45.60, H=3.50, N=3.67, Cl=26.78, S=8.14

25 融点:109.5~110.5℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

2.925(3H, s) 3.451(2H, t, J=6Hz) 4.114(2H, t, J=6Hz) 6.697(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 6.932(1H, d, J=3Hz) 7.322(1H, d, J=9Hz) 7.503(2H, d, J=9Hz) 7.748(2H, d, J=9Hz)

# 実施例 15



## 5 (1)6b の合成

### N-[3-(2,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]phthalimide

2,4-ジクロロフェノール(1b)6g、t-BuOK 4.13g の DMF60ml 溶液を室温で 3 時間攪拌する。  
N-(3-プロポキシプロピル)フタルイミド(5)11.8g KI 1.83g を加え、100℃で 10 時間攪拌する。  
反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層  
10 を MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた粗結晶をエーテルで洗浄し、  
(6b)11.3g(87%) を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

2.238(2H, quint., J=6Hz) 3.943(2H, t, J=6Hz) 4.074(2H, t, J=6Hz) 6.815(1H, d, J=9Hz)  
) 7.148(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 7.300(1H, d, J=3Hz) 7.68~7.90(4H, m)

## 15 (2)7b の合成

### 3-(2,4-Dichloro-phenoxy)-propylamine

(6b)12g を EtOH 120ml に溶解し、次いでヒドラジン1水和物 3.43g を加える。混合物を還流下に 4 時間攪拌した。析出結晶を濾別し、濾液を減圧下に濃縮し  
(7b)1.8g(24%)を油状物として得た。

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.30~1.80(2H, m) 1.969(2H, quint., J=6Hz) 2.949(2H, t, J=6Hz)

4.099(2H, t, J=6Hz) 6.850(1H, d, J=9Hz) 7.166(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz)

7.353(1H, d, J=3Hz)

(3)26 の合成

5 4-Chloro-N-[3-(2,4-dichloro-phenoxy)-propyl]-benzenesulfonamide

(7b)0.8g、p-クロロベンゼンスルホニル クロライド(8a)0.81g、トリエチルアミン0.73gを THF 10ml に溶かし、室温で 4 時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=10/1)にて精製し、

10 エチル/ n-Hex より再結晶し(26)1.2g(84%)を得る。

元素分析(%):C15H14Cl13N03S

計算値:C=45.65, H=3.58, N=3.55, Cl=26.95, S=8.12

実験値:C=45.70, H=3.57, N=3.58, Cl=26.86, S=7.92

融点:108.0~109.0℃

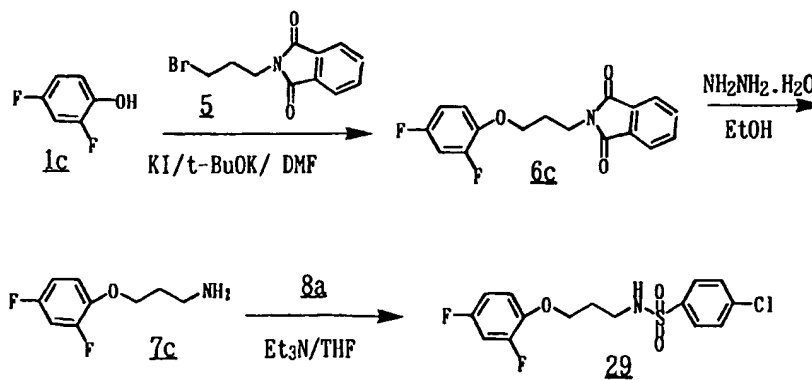
15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

2.014(2H, quint., J=6Hz) 3.250(2H, q, J=6Hz) 4.023(2H, t, J=6Hz) 5.25~

5.40(1H, m) 6.759(1H, d, J=9Hz) 7.174(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 7.375(1H, d, 3Hz)

7.437(2H, d, J=9Hz) 7.797(2H, d, J=9Hz)

実施例 1 6



20

(1)6c の合成

## N-[3-(2,4-Difluoro-phenoxy)-propyl]phthalimide

- 2,4-ジフルオロフェノール(1c)6g, tBuOK5.17g の DMF 65ml 溶液を室温で 1 時間攪拌する。  
N-(3-プロポキシプロピル)フタルイミド(5)13.6g, KI 1.53g を加え、95°C で 11 時間攪拌する。  
反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層  
5 を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー  
(トルエン/AcOEt=10/1)にて精製し、(6c)13.2g(90%) を得る

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

2.196(2H, quint., J=6Hz) 3.923(2H, t, J=6Hz) 4.062(2H, t, J=6Hz) 6.70~

6.95(3H, m) 7.65~7.90(4H, m)

- 10 (2)7c の合成;

## 3-(2,4-Difluoro-phenoxy)-propylamine

(6c)13.2g を EtOH 130ml に溶解し、次いでヒドラジン1 水和物 4.16g を加える。  
混合物を還流下に 4 時間攪拌した。析出結晶を濾別し、濾液を減圧下に濃縮し(7c)  
6.0g(77%)を油状物として得た。

- 15 NMR(
- $CDCl_3$
- )
- $\delta$
- ppm (300
- $MHz$
- )

1.90~2.10(2H, m) 1.959(2H, quint., J=6Hz) 2.047(2H, t, J=6Hz)

4.004(2H, t, J=6Hz) 6.70~6.97(3H, m)

## (3)29 の合成

## 4-Chloro-N-[3-(2,4-difluoro-phenoxy)-propyl]-benzenesulfonamide

- 20 (7c)1.5g、p-クロロベンゼンスルフォニル クロリド(8a)1.78g、トリエチルアミン 1.62g を THF 25ml  
に溶かし、室温で 10 時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出す  
る。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒  
を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し、  
エチルヘキサン/n-Hex より再結晶し(29)2.3g(79%)を得る。

- 25 元素分析(%):
- $C_{15}H_{14}ClF_2N_2O_3S$

計算値: C=49.80, H=3.90, N=3.87, Cl=9.80, F=10.50, S=8.86

実験値: C=49.90, H=4.03, N=3.87, Cl=9.85, F=10.52, S=8.84

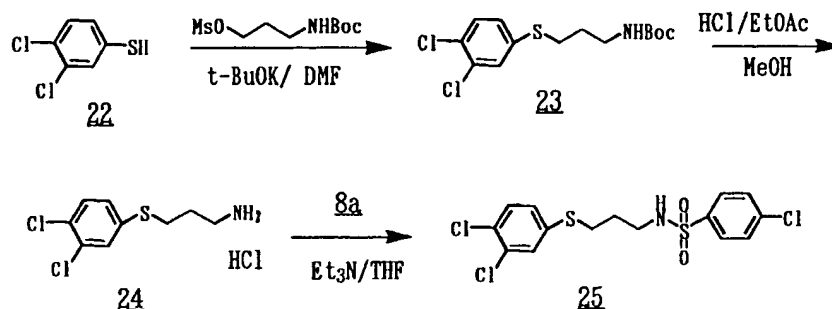
融点: 98.0~99.0°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.971(2H, quint., J=6Hz) 3.222(2H, q, J=6Hz) 4.016(2H, t, 6Hz) 4.95~

5 5.05(1H, m) 6.70~6.90(3H, m) 7.803(2H, d, J=9Hz)

### 実施例 17



#### (1) 23 の合成

[3-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

10 3,4-ジクロロフェンチオール(22) 1.48g tBuOK 0.93g の DMF 17ml 溶液を室温で 1 時間攪拌する。その溶液に、メタンスルホン酸 3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルエステル (2) 2.3g を加え、95°C で 10 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=25/1)にて精製し、

15 (23) 2.48g (88%) を得る

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.442(9H, s) 1.819(2H, quint., J=7Hz) 2.933(2H, t, J=7Hz) 3.240(2H, q, J=7Hz) 4.50

~4.70(1H, m) 7.135(1H, dd, J<sub>1</sub>=8Hz, J<sub>2</sub>=2Hz) 7.335(1H, d, J=8Hz)

7.384(1H, d, J=2Hz)

#### 20 (2) 24 の合成

3-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)propylamine HCl

(23) 2.38g をメタノール 15ml に溶解する。次いで 4N-HCl/AcOEt 溶液 15ml を加え



る。室温で(24)2.5時間攪拌反応した後、溶媒を留去して白色結晶(24)1.5g(78%)を得る。

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$

2956, 2924, 2854, 2409. 2058, 1707, 1604, 1572, 1545, 1483, 1462, 1431, 1408, 1371, 12

5 67,

(3)25 の合成

4-Chloro-N-[3-(3,4-dichloro-phenylsulfanyl)-propyl]-benzenesulfonamide

(24)1.0g、p-クロロベンゼンスルホニル クロリド(8a) 0.82g、トリエチルアミン 1.3g を THF15ml に溶かし、室温で 10 時間攪拌する。得られた反応液を水に注ぎ、AcOEt で抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $\text{MgSO}_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/AcOEt=20/1)にて精製し、エチルエーテル/n-Hex より再結晶し(25)1.3g(87%)を得る。

元素分析(%):  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{S}_2$

計算値: C=43.86, H=3.44, N=3.41, Cl=25.89, S=15.61

15 実験値: C=43.87, H=3.29, N=3.49, Cl=25.80, S=15.71

融点: 84.0~85.0°C

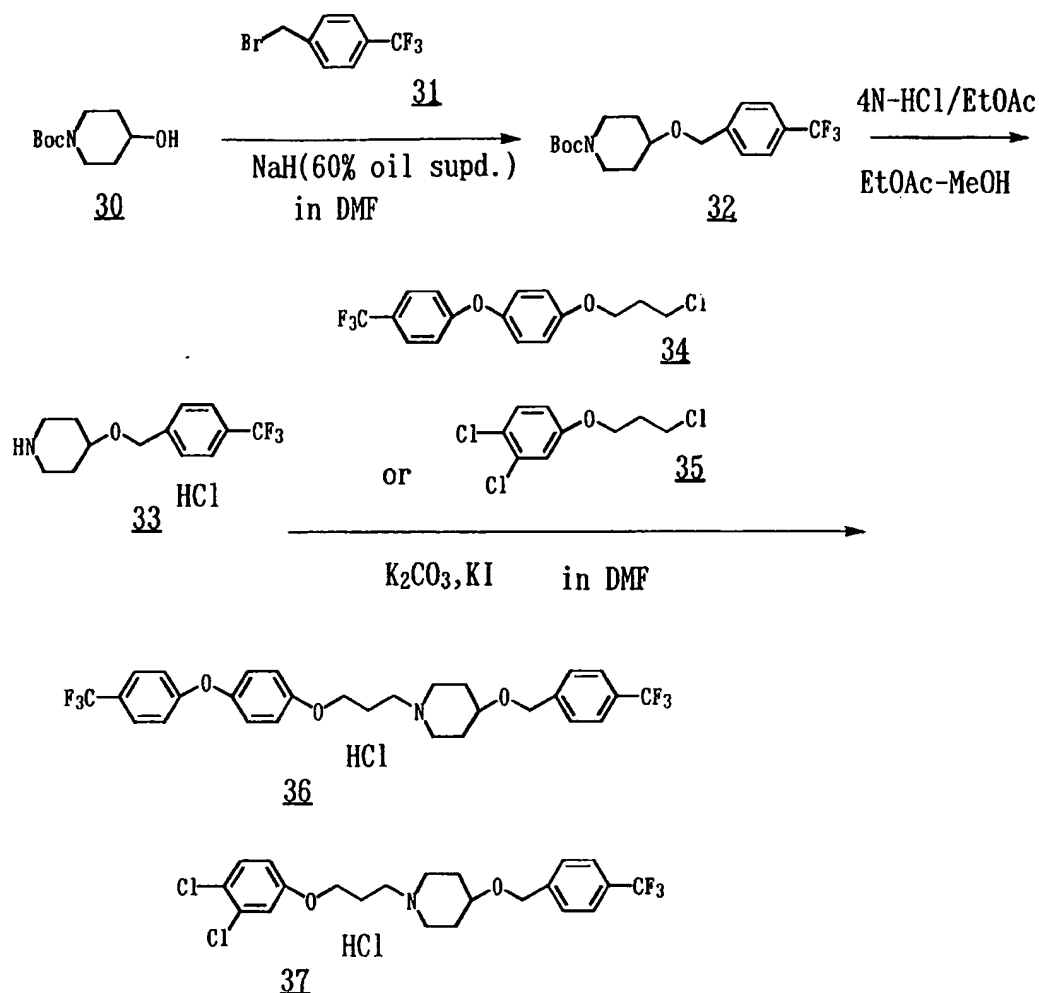
NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

1.805(2H, quint., J=7Hz) 2.918(2H, t, J=7Hz) 3.099(2H, q, J=7Hz) 4.65~

4.80(1H, m) 7.094(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 7.30~

20 7.38(2H, m) 7.481(2H, d, J=9Hz) 7.784(2H, d, J=9Hz)

実施例 18 および 19 の反応スキームを以下に示す。



### 実施例 18

(1) 32 の合成 : 4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 5 化合物(30)5g と NaH(60% oil suspend.)の DMF 35ml 溶液を室温で 1.5 時間攪拌する。その溶液に、化合物(31) 7.17 g を加え、50℃で 13 時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $\text{MgSO}_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=25/1~10/1) にて精製し、化合物(32) 8.35 g (94%)を得る。
- 10

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

1,460(9H,s)1.50~1.90(4H,m)3.06~3.86(5H,m)4.608(2H,s)

7.459(2H,d,J=8Hz)7.603(2H,d,J=8Hz)

(2)33の合成：4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-piperidine

化合物(32)8.35gを酢酸エチル10mlとメタノール30mlに溶解し、次いで  
5 4N-HCl酢酸エチル溶液8.7mlを加え室温で1.5時間攪拌する。溶媒を留去し粗  
製の塩酸塩(33)5.72gを得る。

(3)36の合成：4-(4-Trifluoromethyl-benzyloxy)-1-{3-[4-(4-  
trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-piperidine

化合物(33)1.28g、(34)1.5g、炭酸カリウム1.19g、沃化カリウム0.36g  
10 をDMF15mlに加え、100℃で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチ  
ルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層をMgSO<sub>4</sub>にて乾燥し  
減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー  
(クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、化合物(36)のフリー体  
2.26g(90%)を得る。これを4N-HCl酢酸エチル溶液にて塩酸塩とし、メタノー  
15 ルと2-プロパノールより再結晶し、HCl塩(36)を得る。

元素分析(%)：C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>·HCl(塩酸塩)

計算値：C=59.04,H=5.13,N=2.37,Cl=6.01,F=19.32

実験値：C=58.99,H=5.07,N=2.51,Cl=5.83,F=19.12

NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ ppm(300 MHz)

20 1.65~2.25(8H,m)2.528(2H,t,J=7Hz)2.752.86(2H,m)3.403.50(1H,m)  
4.017(2H,t,J=6Hz)4.601(2H,s)6.88~7.64(12H,m)

#### 実施例19

37の合成：1-(3,4-Dichlorophenyloxy-propyl)-4-(4-trifluoromethyl-  
benzyloxy)-piperidine

25 化合物(33)1.30g、(35)1.35g、炭酸カリウム1.22g、沃化カリウム0.37g  
をDMF15mlに加え、100℃で18時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチ

ルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $\text{MgSO}_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=25/1）にて精製し、(37)のフリー体 1.98g(%)を得る。これを 4N-HCl 酢酸エチル溶液にて、塩酸塩とし 2-プロパノール-エチル  
5 エーテルより再結晶し、(37)の HCl 塩を得る。

元素分析 (%) :  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$  (塩酸塩)

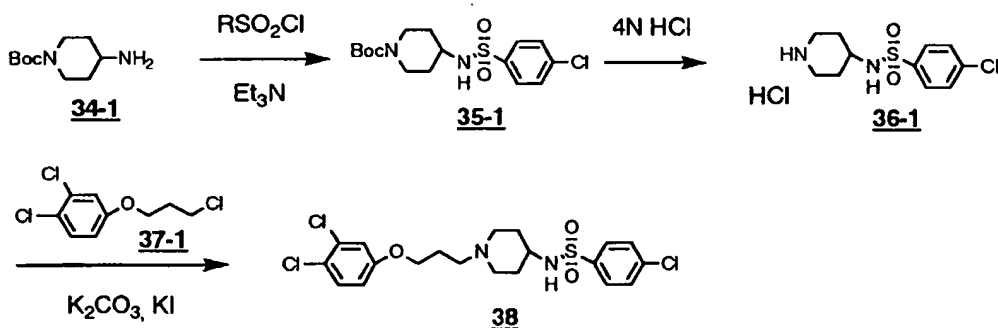
計算値 : C=52.98, H=5.05, N=2.81, Cl=21.32, F=11.43

実験値 : C=52.73, H=4.94, N=2.90, Cl=21.22, F=11.35

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

- 10 1.960(2H, quint., J=6Hz) 3.189(2H, q, J=6Hz) 3.930(2H, t, J=6Hz)  
4.70~4.85(1H, m) 6.681(1H, dd, J1=9Hz  
J2=3Hz) 6.915(1H, d, J=3Hz) 7.311(1H, d, J=9Hz) 7.451(2H, d, J=9Hz) 7.785(2H, d, J=9Hz)

#### 実施例 20



- 15 (1)35 の合成 : 4-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

化合物(34-1) 2.50g、p-クロロベンゼンスルホニルクロライド 2.89g、トリ  
エチルアミン 3.30ml をテトラヒドロフラン 37ml に溶かし、室温で 16 時間攪  
拌する。得られた反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機  
20 層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $\text{MgSO}_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去  
する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル  
=3:1)にて精製し、(35-1) 4.71g(quant) 無色油状物を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.430(9H, s), 1.200 ~ 1.600(2H, m), 1.700 ~ 1.820(2H, m), 2.700 ~ 2.850(2H, m), 3.240 ~ 3.370(1H, m), 3.850 ~ 4.00(2H, m), 4.462(1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.495(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.818(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ )

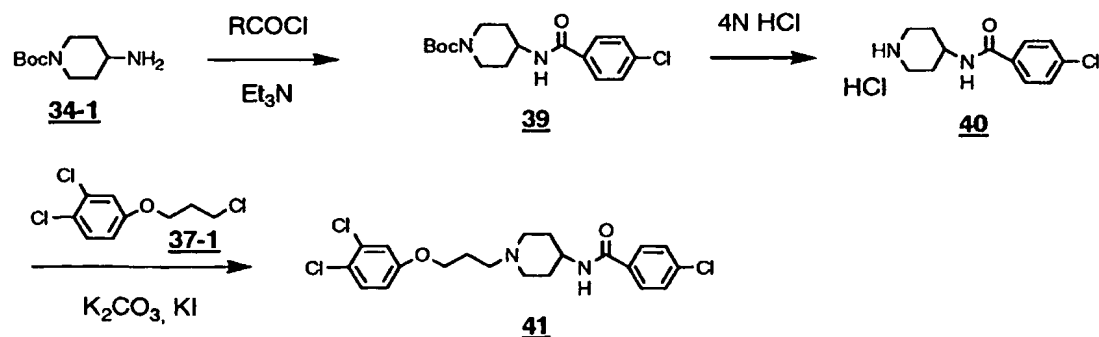
5 (2)36-1の合成: 4-Chloro-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

化合物(35-1)4.71gをメタノール 25ml に溶解する。次いで 4 N HCl/酢酸エチル溶液 6.28ml を加える。室温で 4 時間攪拌反応したのち溶媒を留去して、白色結晶(36-1)2.80g(72%)を得る。

10 (3)38の合成: 4-Chloro-N-{1-[3-(3,4-dichloro-phenoxy)-propyl]-piperidin-4-yl}-benzenesulfonamide

化合物(37-1)1.39g、(36-1)1.50gの DMF 21ml 溶液に 炭酸カリウム 1.33g、ヨウ化カリウム 400mg を加え 85 度で 8 時間攪拌する。DMF を留去したのち、残さに飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)にて精製し、無色油状物(38)1.04g(45%)を得る。

実施例 2 1



20 (1)39の合成: 4-[[1-(4-Chloro-phenyl)-methanoyl]-amino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

化合物(34-1)1.92g、p-クロロベンゾイルクロライド 1.34g、トリエチルアミン 2.56ml をテトラヒドロフラン 30ml に溶かし、室温で 6 時間攪拌する。得られた反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、(39)2.97g(91%) 白色結晶を得る。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

1.400 ~ 1.470(2H, m), 1.467(9H, s), 1.980 ~ 2.080(2H, m), 2.850 ~ 2.980(2H, m), 4.030 ~ 4.200(3H, m), 5.939(1H, br-s), 7.411(2H, d,  $J=8Hz$ ), 7.696(2H, d,  $J=8Hz$ )

(2)40 の合成: 4-Chloro-N-piperidin-4-yl-benzamide hydrochloride

化合物(39)2.97g をメタノール 15ml に溶解する。次いで 4 N HCl/酢酸エチル溶液 4.38ml を加える。室温で 16 時間攪拌反応したのち溶媒を留去して、白色結晶(40)2.30g(95%)を得る。

(3)41 の合成: 4-Chloro-N-{1-[3-(3,4-dichloro-phenoxy)-propyl]-piperidin-4-yl}-benzamide

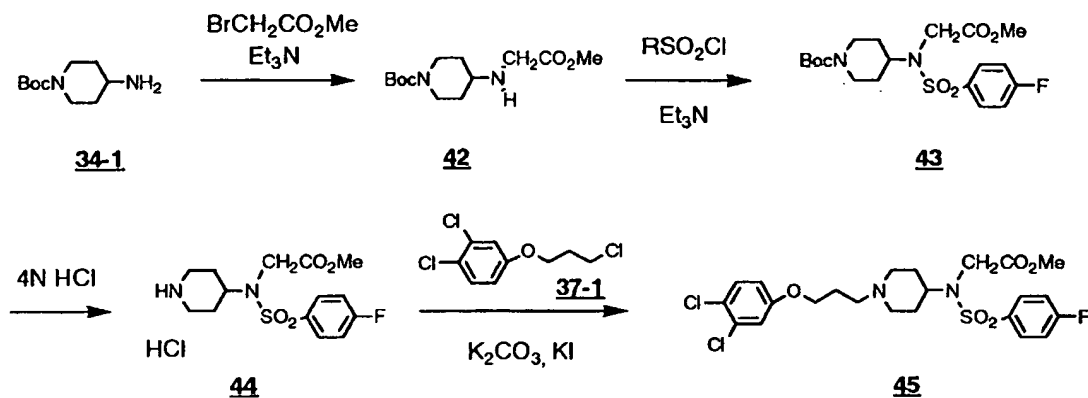
化合物(37-1)1.54g、(40)1.47g の DMF 20ml 溶液に 炭酸カリウム 1.48g、ヨウ化カリウム 444mg を加え 85 度で 8 時間攪拌する。DMF を留去したのち、残さに飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、白色結晶(41)2.03g(86%)を得る。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

1.540 ~ 1.690(2H, m), 1.988(2H, quint,  $J=7.8Hz$ ), 2.020 ~ 2.110(2H, m), 2.160 ~ 2.280(2H, m), 2.558(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.900 ~ 3.000(2H, m), 3.993(2H, t,  $J=6Hz$ ), 3.900 ~ 4.200(1H, m), 5.900 ~ 6.000(1H, m),

6.750(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 7.001(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.310(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ),  
7.407(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.695(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )

## 実施例 2 2



- 5 (1)42 の合成: 4-(Methoxycarbonylmethyl-amino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

化合物(34-1) 2.17g、プロモ酢酸メチル 1.33g、トリエチルアミン 2.27ml をテトラヒドロフラン 36ml に溶かし、室温で 16 時間攪拌する。反応液からキリヤマロートにて不溶物を除去し、得られたろ液から減圧下で溶媒を留去する。

- 10 得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、(42) 3.01g(quant) 無色油状物を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.20 ~ 1.36(2H, m), 1.452(9H, s), 1.75 ~ 1.87(2H, m), 2.56 ~ 2.68(1H, m), 2.70 ~ 2.90(2H, m), 3.462(2H, s), 3.741(3H, s), 3.94 ~ 4.15(2H, m)

- 15 (2)43 の合成: 4-[(4-Fluoro-but-2-ene-1-sulfonyl)-methoxycarbonylmethyl-amino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 化合物(42)1.50g、p-フルオロベンゼンスルホニルクロライド 1.29g、トリエチルアミン 1.46ml、4-ジメチルアミノピリジン 202mg をアセトニトリル 28ml  
20 に溶かし、室温で 16 時間攪拌する。得られた反応液を 10%シュウ酸水溶液に

て飽和重曹水にて洗浄する。有機層を飽和食塩水洗いし、 $\text{MgSO}_4$ にて乾燥後減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、(43)2.12g(89%)無色油状物を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

- 5 1.30 ~ 1.48(1H, m), 1.432(9H, s), 1.60 ~ 1.72(3H, m), 2.54 ~ 2.74(2H, m), 3.56 ~ 3.70(1H, m), 3.734(3H, s), 4.037(2H, s), 4.06 ~ 4.20(2H, m), 7.199(2H, t,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8.017(2H, dd,  $J = 9\text{Hz}, 5\text{Hz}$ )

(3)44の合成:[(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl-amino]-acetic acid methyl ester hydrochloride

- 10 化合物(43)1.61gをメタノール8.1mlに溶解する。次いで4 N HCl/酢酸エチル溶液1.87mlを加える。室温で16時間攪拌反応したのち溶媒を留去して、白色結晶(44)1.10g(80%)を得る。

(4)45の合成:[{1-[3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]-piperidin-4-yl}-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-amino]-acetic acid methyl ester

- 15 化合物(37-1)863mg、(44)1.10gのDMF16ml溶液に炭酸カリウム828mg、ヨウ化カリウム249mgを加え85度で16時間攪拌する。DMFを留去したのち、残さに飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いしたのち $\text{MgSO}_4$ にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、無色油状物(45)1.81g(quant)を得る。

元素分析(%) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.1(\text{EtOH}) \cdot \text{HCl}$

計算値 : C =48.47, H =4.95, N =4.92, Cl =18.66, F =3.33, S =5.63

実験値 : C =48.50, H =5.02, N =4.88, Cl =18.51, F =3.31, S =5.58

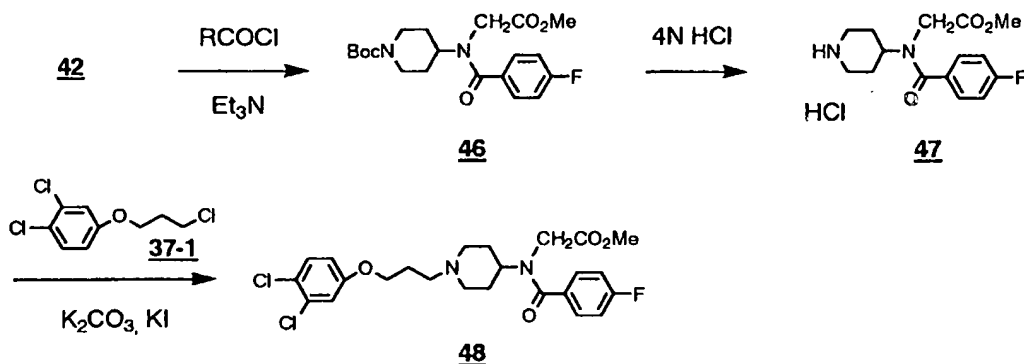
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

- 25 1.480 ~ 1.800(4H, m), 1.84 ~ 2.02(4H, m), 2.443(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.850 ~ 2.970(2H, m), 3.45 ~ 3.58(1H, m), 3.725(1H, s), 3.936(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ),



4.080(2H, s), 6.723(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz), 6.973(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.12 ~ 7.27(3H, m), 7.296(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8.016(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 5Hz)

### 実施例 2 3



- 5 (1)46 の合成:4-{{[1-(4-Fluoro-phenyl)-methanoyl]-methoxycarbonylmethyl-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

化合物(42)1.51g、p-フルオロベンゾイルクロライド 802ml、トリエチルアミン 1.47ml、4-ジメチルアミノピリジン 135mg をジクロロメタン 28ml に溶かし、室温で 16 時間攪拌する。得られた反応液を 10%シュウ酸水溶液続いて飽和重曹水にて洗浄する。有機層を飽和食塩水洗いし、 $\text{MgSO}_4$  にて乾燥後減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、(46)1.64g(75%) アモルファスを得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

- 15 1.428(9H, s), 1.54 ~ 1.88(4H, m), 2.42 ~ 2.60(1H, m), 3.60 ~ 3.80(5H, m), 3.98 ~ 4.22(4H, m), 7.10 ~ 7.30(2H, m), 7.36 ~ 7.52(2H, m)

(2)47 の合成:{{[1-(4-Fluoro-phenyl)-methanoyl]-piperidine-4-yl-amino}-acetic acid methyl ester hydrochloride

化合物(46)1.64g をメタノール 14ml に溶解する。次いで 4 N HCl/酢酸エチル溶液 2.08ml を加える。室温で 16 時間攪拌反応したのち溶媒を留去して、粗製の塩酸塩(47)1.34g(97%)を得る。

(3)48 の合成:{{1-[3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]-piperidine-4-yl}-  
[1-(4-fluoro-phenyl)-methanoyl]-amino}-acetic acid methyl ester

化合物(37-1)1.17g、(47)1.34g の DMF20ml 溶液に 炭酸カリウム 1.12g、ヨ  
ウ化カリウム 336mg を加え 85 度で 40 時間攪拌する。DMF を留去したのち、残  
5 さに飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗  
いたのち  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリ  
カゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、無色  
油状物(48)1.78g(88%)を得、さらにその塩酸塩を得る。

元素分析 (%) :  $C_{24}H_{27}Cl_2FN_2O_4 \cdot HCl$  (塩酸塩)

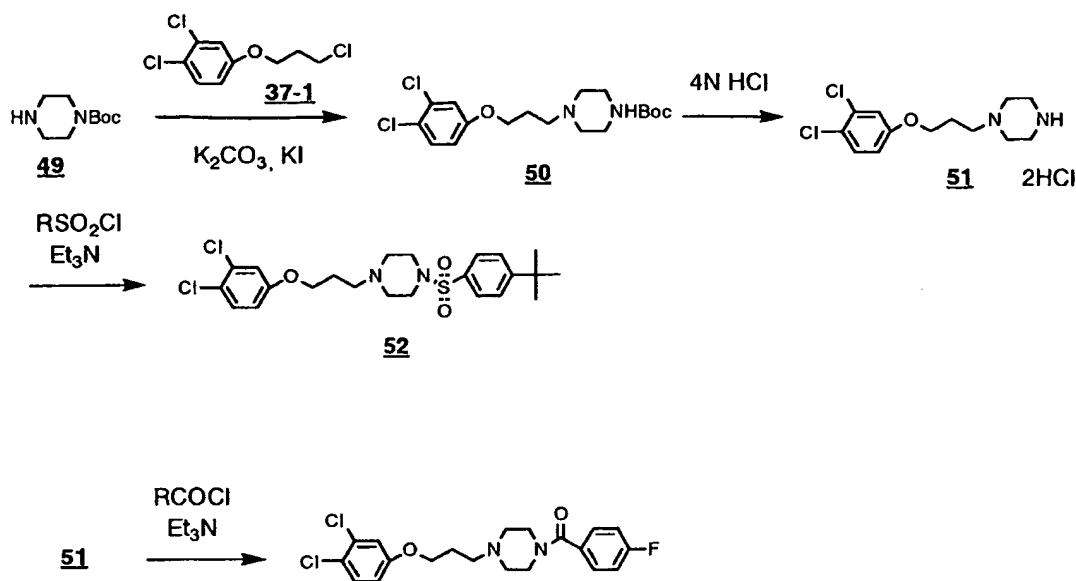
10 計算値 : C =54.00, H =5.29, N =5.25, Cl =19.92, F =3.56

実験値 : C =53.75, H =5.30, N =5.35, Cl =19.65, F =3.39

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

1.500 ~ 1.780(4H, m), 1.830 ~ 2.000(4H, m), 2.400 ~ 2.500(2H, m),  
2.840 ~ 2.960(2H, m), 3.450 ~ 3.580(1H, m), 3.725(3H, s), 3.936(2H, t,  
15  $J=6Hz$ ), 4.080(2H, s), 6.723(1H, dd,  $J=9Hz, 3Hz$ ), 6.973(1H, d,  $J=3Hz$ ),  
7.120 ~ 7.240(2H, m), 7.296(1H, d,  $J=9Hz$ ), 7.980 ~ 8.500(2H, m)

実施例 2 4



(1) 50 の合成: 1-[3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]-piperidine

化合物(37-1) 2.49g、tert-ブチル 1-ピペラジン-カルボキシレート(49) 1.29g の DMF 20ml 溶液に 炭酸カリウム 957mg、ヨウ化カリウム 575mg を加え 85 度で 11 時間攪拌する。DMF を留去したのち、残さに飽和重曹水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、黄色油状物(50) 2.15g(79%)を得る。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

1.462(9H, s), 1.90 ~ 2.00(2H, m), 2.381 ~ 2.414 (4H, m), 2.504(2H, t,  $J = 7.2Hz$ ), 3.419 ~ 3.453(4H, m), 3.990(2H, t,  $J = 6.6Hz$ ), 6.751(1H, dd,  $J = 9Hz, 3Hz$ ), 6.998(1H, d,  $J = 3Hz$ ), 7.308(1H, d,  $J = 9Hz$ )

(2) 51 の合成: 1-[3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]-piperadine hydrochloride

化合物(50) 2.15g をメタノール 22ml に溶解する。次いで 4N HCl/酢酸エチル溶液 2.75ml を加える。室温で 3 日間攪拌反応したのち溶媒を留去して、白色結晶(51) 1.67g(84%)を得る。

(3)52 の合成: 1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-4-[3-(3,4-dichloro-phenoxy)-propyl]-piperadine

化合物(51)854mg、4-tert ブチルベンゼンスルホニルクロライド 616mg、トリエチルアミン 627ml をジクロロメタン 13ml に溶かし、室温で 16 時間攪拌する。得られた反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、(52)1.01g(88%)白色結晶を得る。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

10 1.346(9H, s), 1.887(2H, quint, 7Hz), 2.502(2H, t,  $J = 7Hz$ ), 2.520 ~ 2.600(4H, m), 3.000 ~ 3.100(4H, m), 3.920(2H, t,  $J = 7Hz$ ), 6.704(1H, dd,  $J = 9Hz, 3Hz$ ), 6.951(1H, d,  $J = 3Hz$ ), 7.279 (1H, d,  $J = 9Hz$ ), 7.531(2H, d,  $J = 8Hz$ ), 7.676(2H, d,  $J = 8Hz$ )

(4)53 の合成: 1-{4-[3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-propyl]-piperadine-1-yl}-

15 1-(4-fluoro-phenyl)-methanone

化合物(51)817mg、4-フルオロベンゾイルクロライド 320ml、トリエチルアミン 899ml をジクロロメタン 12ml に溶かし、室温で 4 日間攪拌する。得られた反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、有機層を  $MgSO_4$  にて乾燥し減圧下で溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製し、(53)1.14g(quant)無色油状物を得、さらにその塩酸塩も得る。

元素分析 (%) :  $C_{20}H_{21}Cl_2FN_2O_2 \cdot HCl$  (塩酸塩)

計算値 : C =53.65, H =4.95, N =6.26, Cl =23.75, F =4.24

実験値 : C =53.44, H =4.82, N =6.27, Cl =23.49, F =4.12

25 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300  $MHz$ )

1.540 ~ 1.800(2H, m), 1.973(2H, quint, 6Hz), 2.300 ~ 2.620(4H, m),

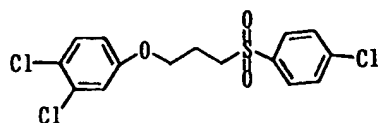
3.400 ~ 3.880(4H, m), 3.999(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.746(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ),  
6.995(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.098(2H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7.310(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ),  
7.419(2H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ )

## 5 実施例 2 5

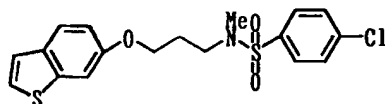
前記実施例に準じて以下の化合物および／またはその塩を合成した。

## Compound No.

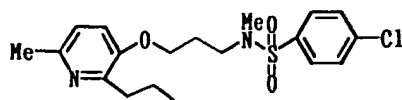
(1)



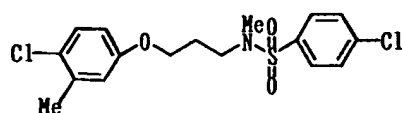
(2)



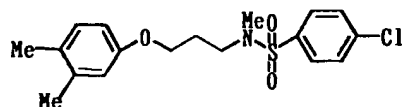
(3)



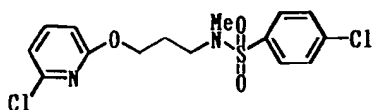
(4)



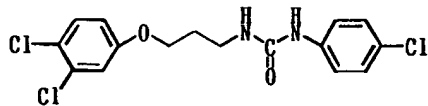
(5)



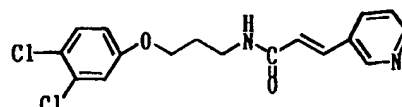
(6)



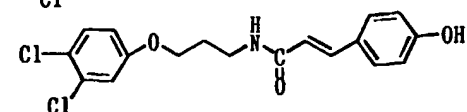
(7)



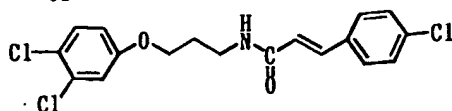
(8)



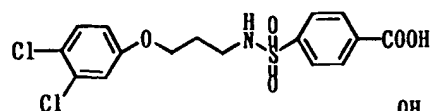
(9)



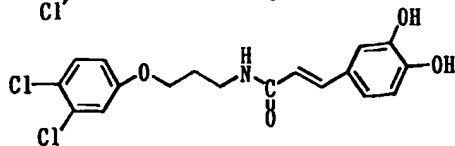
(10)



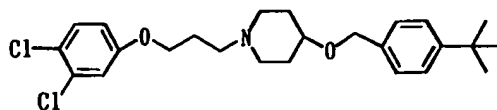
(11)



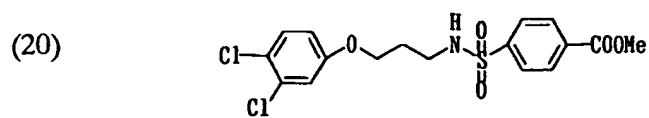
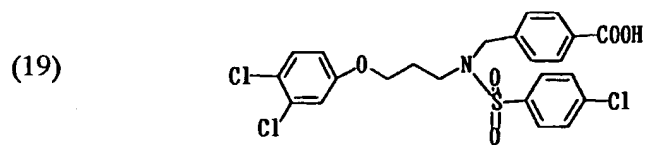
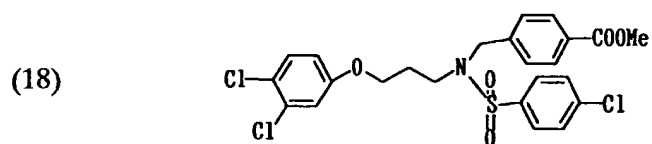
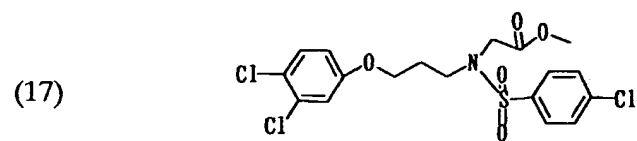
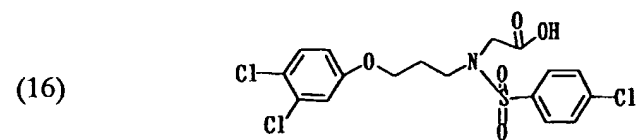
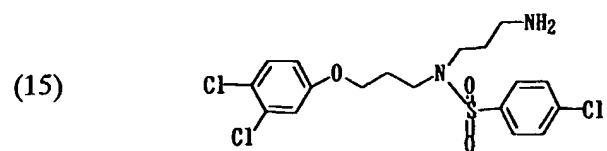
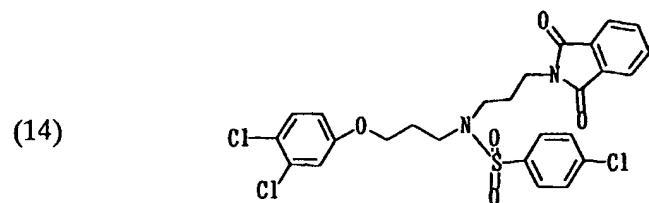
(12)



(13)

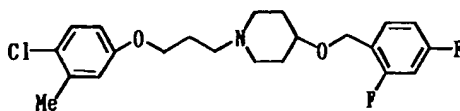


Compound No.

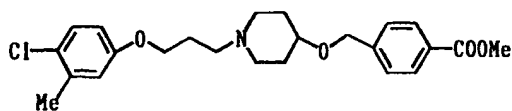


Compound No.

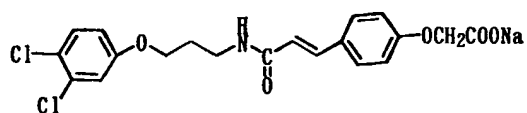
(21)



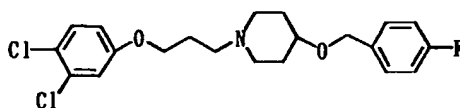
(22)



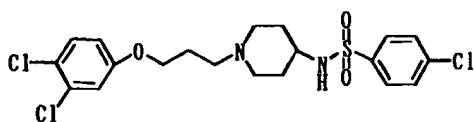
(23)



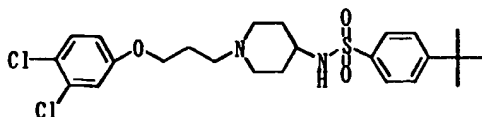
(24)



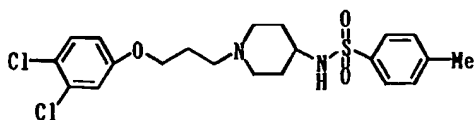
(25)



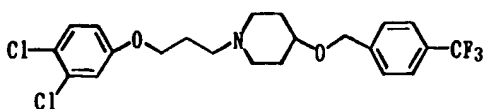
(26)



(27)

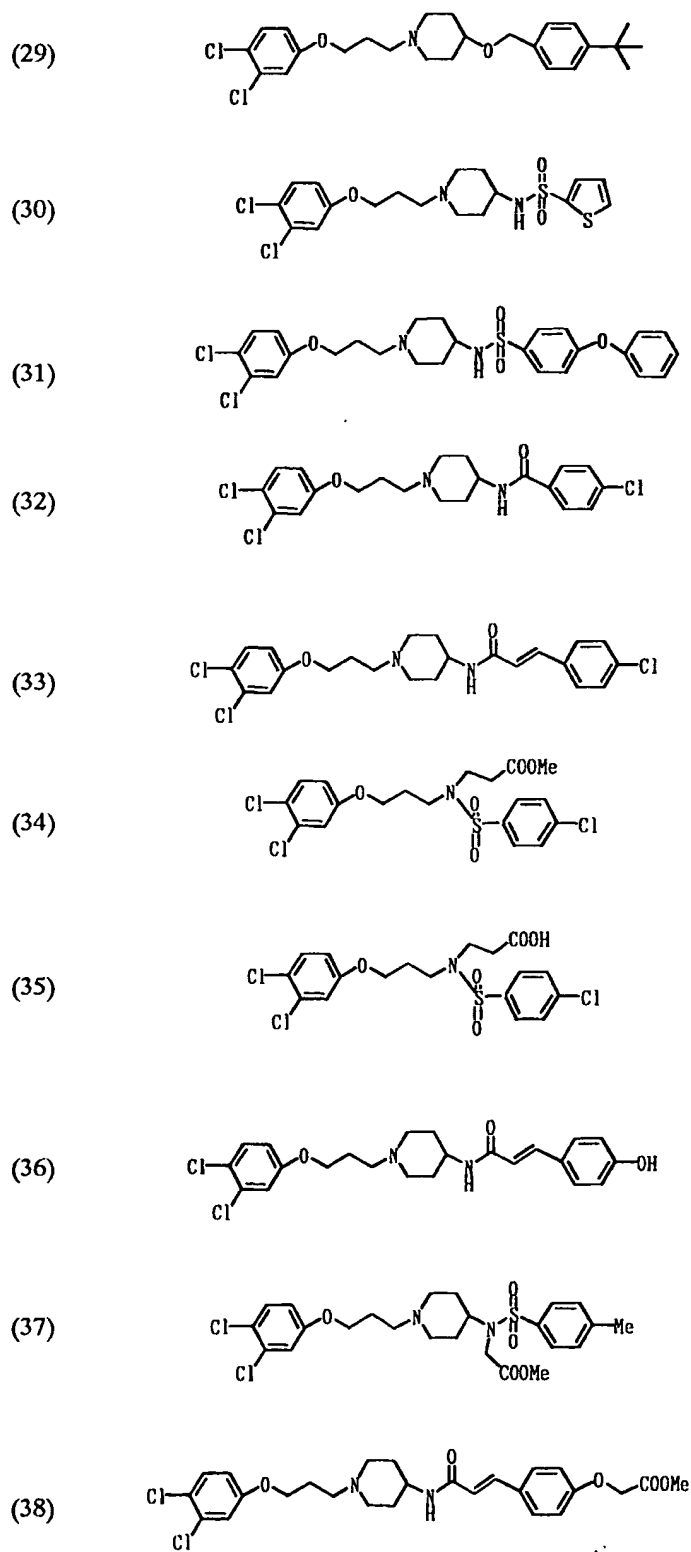


(28)



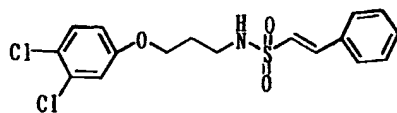


Compound No.

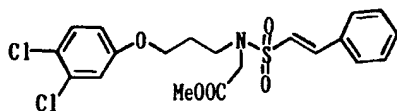


## Compound No.

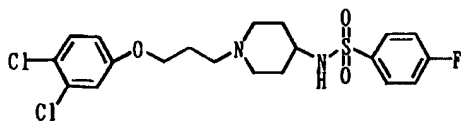
(39)



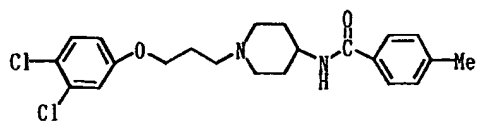
(40)



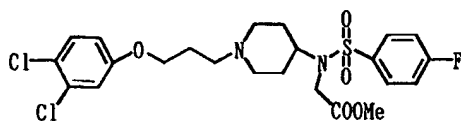
(41)



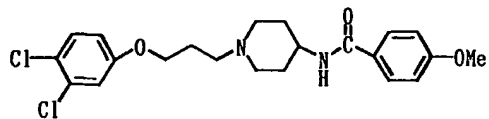
(42)



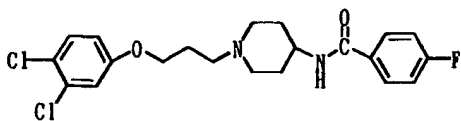
(43)



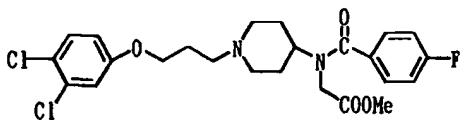
(44)



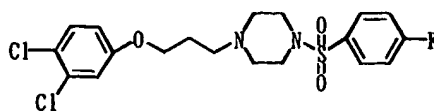
(45)



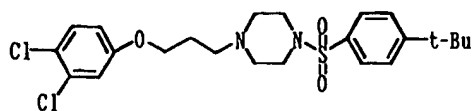
(46)



(47)

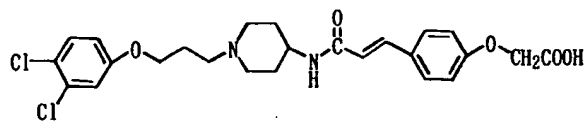


(48)

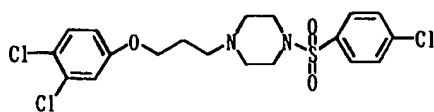


Compound No.

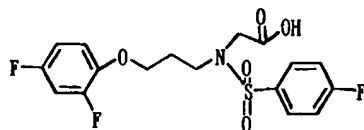
(49)



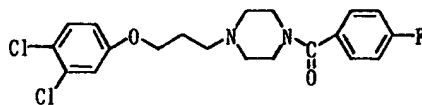
(50)



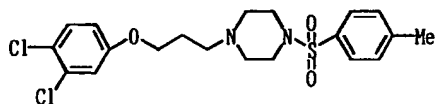
(51)



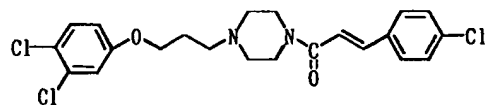
(52)



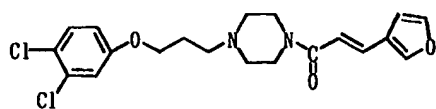
(53)



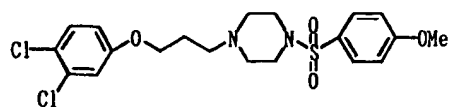
(54)



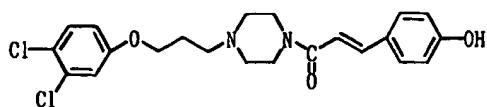
(55)



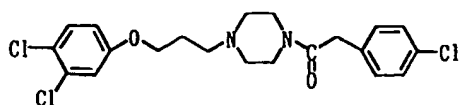
(56)



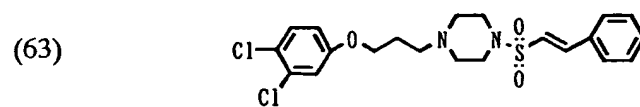
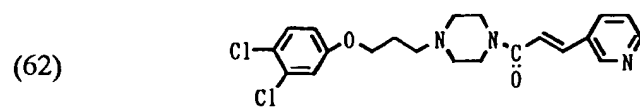
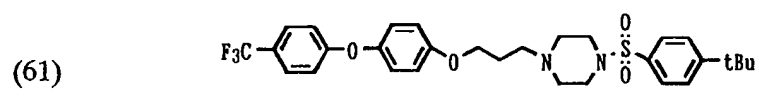
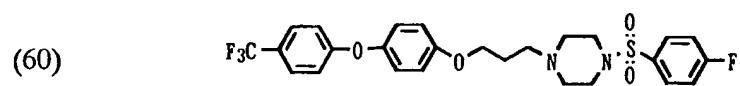
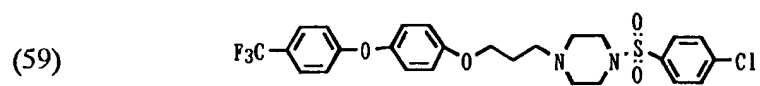
(57)



(58)

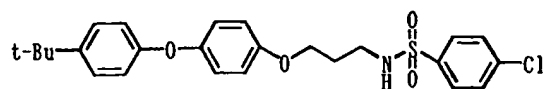


Compound No.

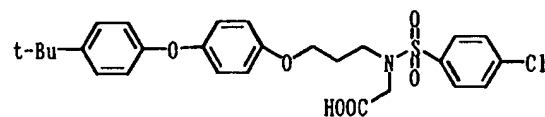


Compound No.

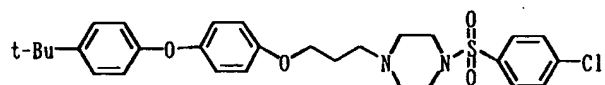
(64)



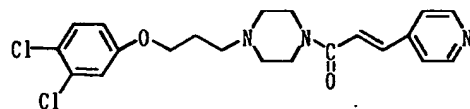
(65)



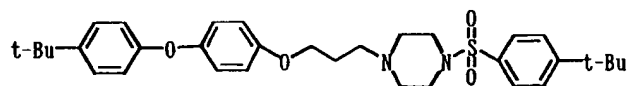
(66)



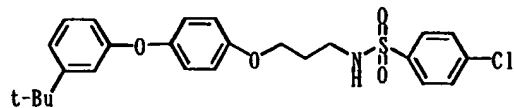
(67)



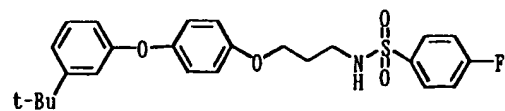
(68)



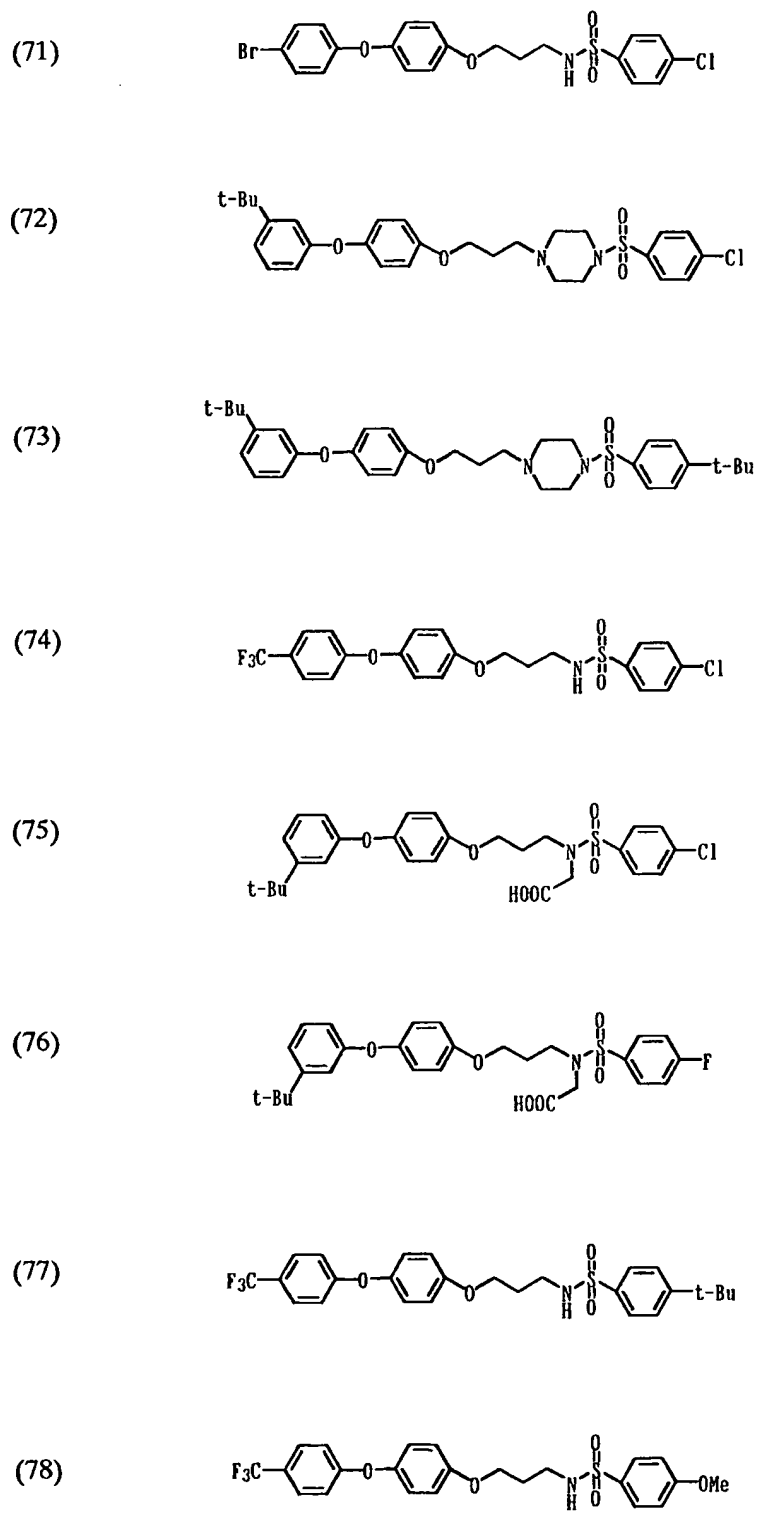
(69)



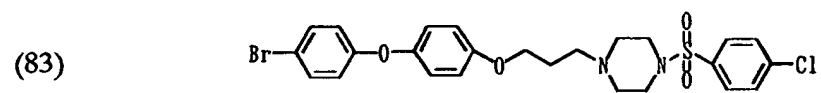
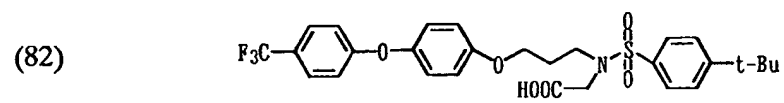
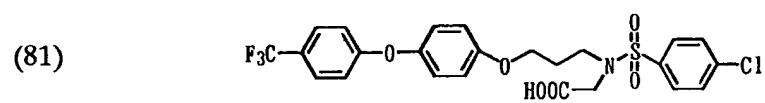
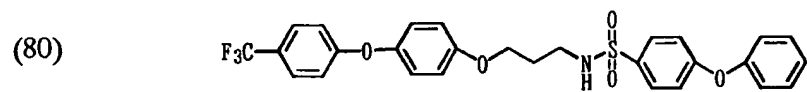
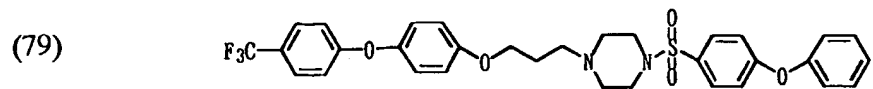
(70)



Compound No.

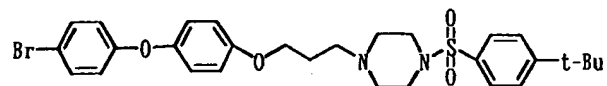


Compound No.

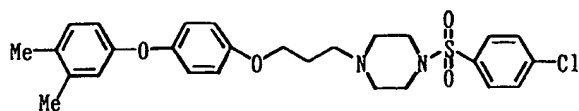


Compound No.

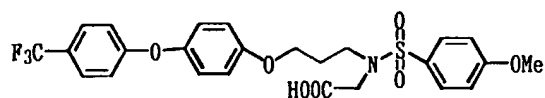
(84)



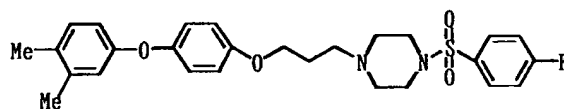
(85)



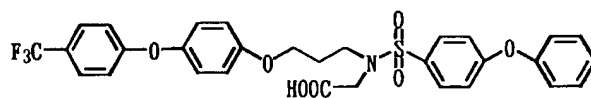
(86)



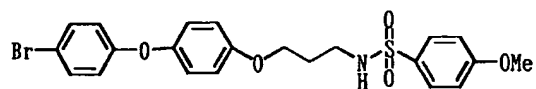
(87)



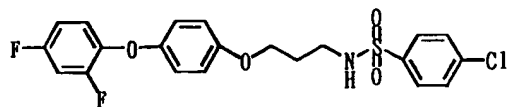
(88)



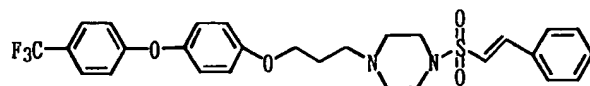
(89)



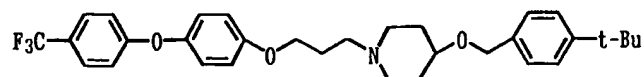
(90)



(91)



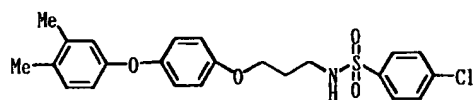
(92)



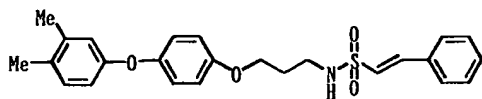


Compound No.

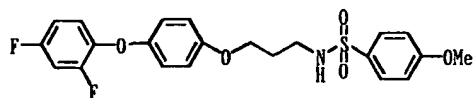
(93)



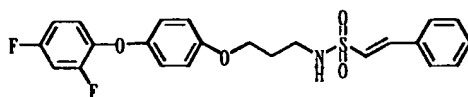
(94)



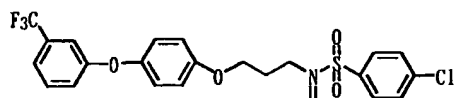
(95)



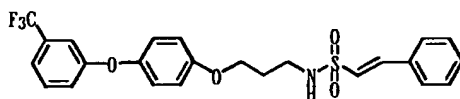
(96)



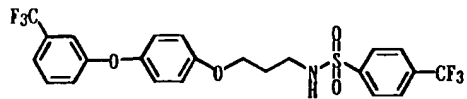
(97)



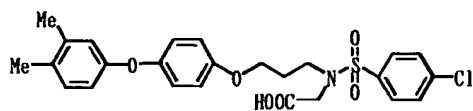
(98)



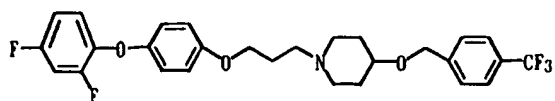
(99)



(100)

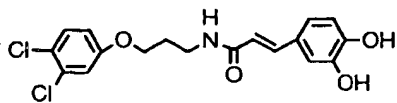


(101)

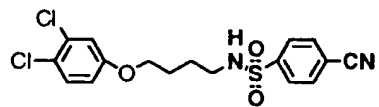


Compound No.

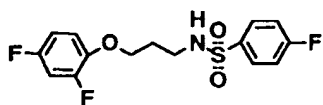
(102)



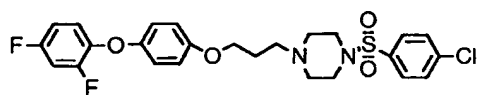
(103)



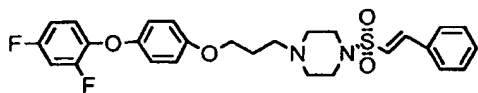
(104)



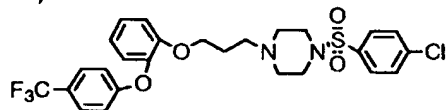
(105)



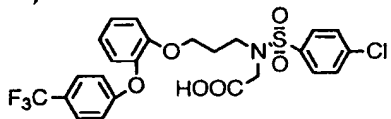
(106)



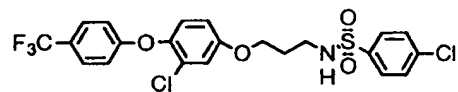
(107)



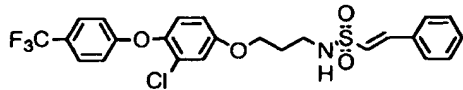
(108)



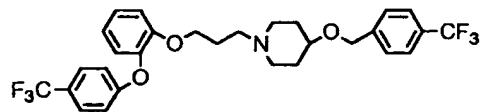
(109)



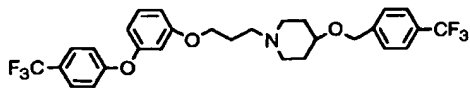
(110)



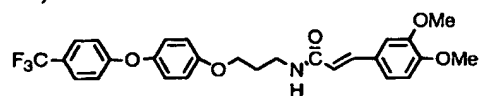
(111)



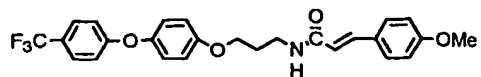
(112)



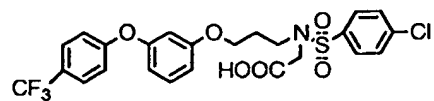
(113)



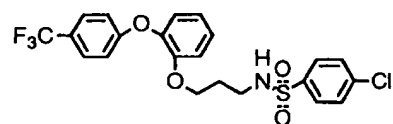
(114)



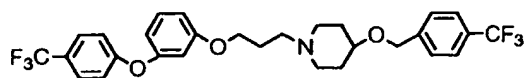
(115)



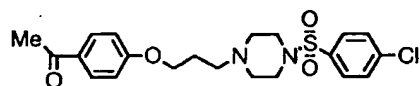
(116)



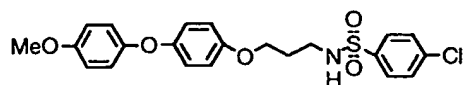
(117)



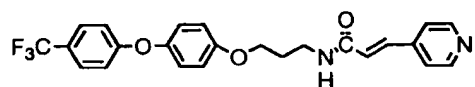
(118)



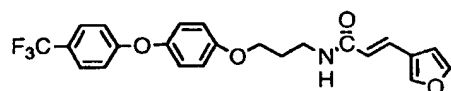
(119)



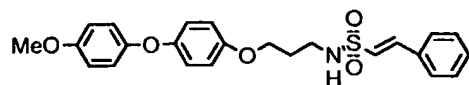
(120)



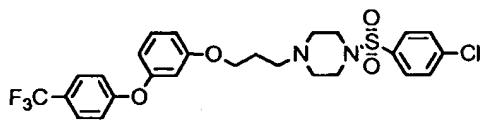
(121)



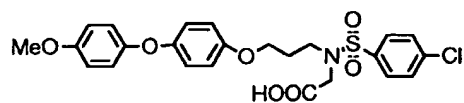
(122)



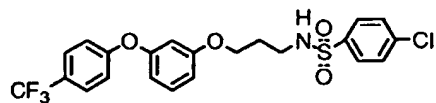
(123)



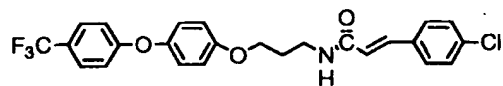
(124)



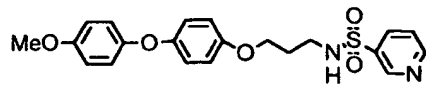
(125)



(126)



(127)



## 化合物 (1)

元素分析 (%) : C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

計算値 : C=47.45, H=3.45, Cl=28.01, S=8.44

実験値 : C=47.35, H=3.51, Cl=28.16, S=8.52

5

## 化合物 (2)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

計算値 : C=54.61, H=4.58, N=3.54, Cl=8.95, S=16.20

実験値 : C=54.55, H=4.56, N=3.58, Cl=9.22, S=16.09

10

## 化合物 (3)

元素分析 (%) : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·HCl·1/3H<sub>2</sub>O

計算値 : C=51.94, H=6.12, N=6.38, Cl=16.14, S=7.30

実験値 : C=51.70, H=6.27, N=6.73, Cl=16.56, S=6.91

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

0.90~1.05(2H, m) 1.60~1.80(2H, m) 2.061(2H, quint, J=6Hz) 2.462(3H, s)

2.70~2.80(2H, m) 2.796(3H, s) 3.229(2H, t, J=7Hz) 3.989(2H, t, J=6Hz)

6.909(1H, d, J=8Hz) 6.992(1H, d, J=8Hz) 7.487(2H, d, J=9Hz) 7.727(2H, d, 9Hz)

20 化合物 (4)

元素分析 (%) : C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

計算値 : C=52.58, H=4.93, N=3.61, Cl=18.26, S=8.26

実験値 : C=52.49, H=4.88, N=3.64, Cl=18.20, S=8.34

25 化合物 (5)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

計算値 : C=58.77, H=6.03, N=3.81, Cl=9.64, S=8.71

実験値 : C=58.75, H=5.97, N=3.84, Cl=9.64, S=8.80

化合物 (6)

5 元素分析 (%) : C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

計算値 : C=48.01, H=4.30, N=7.46, Cl=18.89, S=8.54

実験値 : C=47.89, H=4.23, N=7.43, Cl=18.97, S=8.56

化合物 (7)

10 元素分析 (%) : C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

計算値 : C=51.43, H=4.05, N=7.50, Cl=28.46,

実験値 : C=51.40, H=4.03, N=7.60, Cl=28.43,

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.877(2H, quint, J=6Hz) 3.235(2H, q, J=7Hz) 4.042(2H, t, 6Hz) 6.20~6.30(1H, m)

15 6.974(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 7.20~7.30(3H, m) 7.410(2H, d, J=7Hz)

7.515(1H, d, J=9Hz) 8.592(1H, s)

化合物 (8)

元素分析 (%) : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

20 計算値 : C=58.13, H=4.59, N=7.98, Cl=20.19

実験値 : C=58.10, H=4.51, N=8.06, Cl=20.48

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.915(2H, quint, J=6.6Hz) 4.056(2H, t, 6.3Hz) 6.720(2H, d, 16Hz)

6.976(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 7.238(1H, d, J=3Hz) 7.41~7.50(3H, m)

25 7.521(1H, d, J=9Hz) 7.95~8.80(4H, m)

## 化合物 (9)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

計算値 : C=59.03, H=4.68, N=3.82, Cl=19.36,

実験値 : C=59.09, H=4.69, N=3.96, Cl=19.09,

5 NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.905(2H, quint, J=6.6Hz) 4.051(2H, t, 6.3Hz) 6.526(2H, d, 16Hz)

6.74~7.28(6H, m) 7.318(1H, d, 16Hz) 7.521(1H, d, J=9Hz) 8.10~8.25(1H, m)

9.50~9.70(1H, m)

## 10 化合物 (10)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

計算値 : C=56.20, H=4.19, N=3.64, Cl=27.65,

実験値 : C=56.13, H=4.20, N=3.76, Cl=27.67

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

## 15 1.912(2H, quint, J=6Hz) 4.052(2H, t, 6Hz) 6.624(2H, d, 16Hz)

6.972(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 7.233(1H, d, J=3Hz) 7.35~7.65(6H, m)

8.10~8.30(1H, m)

## 化合物 (11)

20 元素分析 (%) : C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

計算値 : C=47.54, H=3.74, N=3.46, Cl=17.54, S=7.93

実験値 : C=47.46, H=3.67, N=3.45, Cl=17.70, S=8.03

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.803(2H, quint, J=7Hz) 2.952(2H, q, J=7Hz) 3.948(2H, t, 6Hz)

25 6.876(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 7.134(1H, d, J=3Hz) 7.477(1H, d, J=9Hz)

7.896(2H, d, J=8Hz) 8.098(2H, d, J=8Hz)

## 化合物 (14)

元素分析 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

計算値 : C=53.67, H=3.98, N=4.81, Cl=18.28, S=5.51

5 実験値 : C=53.48, H=3.98, N=4.73, Cl=18.39, S=5.73

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.943(2H, quint, J=7Hz) 2.069(2H, quint, J=7Hz) 3.240(2H, t, J=7Hz)

3.305(2H, t, J=7Hz) 3.708(2H, t, J=7Hz) 3.952(2H, t, J=6Hz)

6.698(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.940(1H, d, J=3Hz) 7.270(1H, d, J=9Hz)

10 7.455(2H, d, J=9Hz) 7.68~7.88(6H, m)

## 化合物 (15)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (シュウ酸塩)

計算値 : C=44.33, H=4.28, N=5.17, Cl=19.63, S=5.92

15 実験値 : C=44.23, H=4.27, N=5.15, Cl=19.58, S=6.09

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)(free)

1.50~1.80(2H, m) 1.705(2H, quint, J=7Hz) 2.046(2H, quint, J=7Hz)

2.763(2H, t, J=6Hz) 3.245(2H, t, J=7Hz) 3.301(2H, d, J=7Hz) 3.932(2H, t, J=6Hz)

6.712(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.950(1H, d, J=3Hz) 7.318(1H, d, J=9Hz)

20 7.462(2H, d, J=9Hz) 7.748(2H, d, J=9Hz)

## 化合物 (16)

元素分析 (%) : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

計算値 : C=45.10, H=3.56, N=3.09, Cl=23.49, S=7.08

25 実験値 : C=44.92, H=3.52, N=3.10, Cl=23.27, S=7.19

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.898(2H, quint, J=6.3Hz) 3.944(2H, t, J=6Hz) 4.032(2H, s)  
6.884(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 7.131(1H, d, J=3Hz) 7.500(1H, d, J=9Hz)  
7.594(2H, d, J=9Hz) 7.819(2H, d, J=9Hz)

## 5 化合物 (17)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S<sub>1</sub>/5H<sub>2</sub>O

計算値 : C=45.96, H=3.94, N=2.98, Cl=22.61,

実験値 : C=46.30, H=4.03, N=3.19, Cl=22.32,

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

10 2.019(2H, quint, J=6Hz) 3.431(2H, t, J=7Hz) 3.654(3H, s) 3.936(2H, t, J=6Hz)  
4.092(2H, s) 6.688(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.925(1H, d, J=3Hz) 7.309(1H, d, J=9Hz)  
7.435(2H, d, J=9Hz) 7.777(2H, d, J=9Hz)

## 化合物 (18)

15 元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S

計算値 : C=53.10, H=4.08, N=2.58, Cl=19.59, S=5.91

実験値 : C=53.10, H=4.06, N=2.59, Cl=19.48, S=5.94

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.847(2H, quint, J=6Hz) 3.267(2H, t, J=6Hz) 3.708(2H, t, J=6Hz) 3.919(3H, s)  
20 4.340(2H, s) 6.534(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.757(1H, d, J=3Hz)  
7.252(1H, d, J=9Hz) 7.351(2H, d, J=9Hz) 7.499(2H, d, J=9Hz) 7.780(2H, d, J=8.7Hz)  
7.936(2H, d, J=8.7Hz)

## 化合物 (19)

25 元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S<sub>1</sub>/2H<sub>2</sub>O

計算値 : C=51.36, H=3.94, N=2.60, Cl=19.77, S=5.96



実験値 : C=51.12, H=3.37, N=2.63, Cl=19.45, S=5.92

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.60~1.74(2H, m) 3.221(2H, t, J=7Hz) 3.765(2H, t, J=6Hz) 4.359(2H, s)

6.783(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 7.081(1H, d, J=3Hz) 7.201(2H, d, J=8Hz)

5 7.475(1H, d, J=9Hz) 7.647(2H, d, J=8Hz) 7.820(2H, d, J=8Hz) 7.873(2H, d, J=8Hz)

化合物 (20)

元素分析 (%) : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>05</sub>S

計算値 : C=48.81, H=4.10, N=3.35, Cl=16.95, S=7.67

10 実験値 : C=48.89, H=4.05, N=3.40, Cl=17.10, S=7.67

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.790(2H, quint, J=6.3Hz) 2.970(2H, t, J=7Hz) 3.894(3H, s) 3.903(2H, t, J=6.3Hz)

6.843(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 7.081(1H, d, J=3Hz) 7.461(2H, d, J=9Hz)

7.907(2H, d, J=8.4Hz) 8.082(2H, d, J=8.4Hz)

15

化合物 (21)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>02</sub>.HCl (塩酸塩)

計算値 : C=59.20, H=6.10, N=3.14, Cl=15.89, F=8.53

実験値 : C=59.19, H=6.03, N=3.18, Cl=15.96, F=8.53

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.56~2.26(8H, m) 2.328(3H, s) 2.500(2H, t, J=7Hz)

2.70~2.85(2H, m) 3.36~3.50(1H, m) 3.966(2H, t, J=6Hz) 4.545(2H, s)

6.64~6.92(4H, m) 7.201(1H, d, J=9Hz) 7.408(2H, d, J=9Hz)

25 化合物 (22)

元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>04</sub>

計算値 : C=66.73, H=7.00, N=3.24, Cl=8.21

実験値 : C=66.34, H=6.89, N=3.26, Cl=8.58

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

- 1.45~2.30(8H, m) 2.503(2H, t, J=7Hz) 2.70~2.85(2H, m)
- 5 3.40~3.50(1H, m) 3.914(3H, s) 3.967(2H, t, J=6Hz) 4.597(2H, s)
- 6.662(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz) 6.764(1H, d, J=3Hz) 7.200(1H, d, J=9Hz)
- 7.416(2H, d, J=9Hz) 8.013(2H, d, J=9Hz)

化合物 (23)

- 10 元素分析 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>Na·1/2H<sub>2</sub>O

計算値 : C=52.76, H=4.21, N=3.08, Cl=15.57, Na=5.05

実験値 : C=52.73, H=4.18, N=3.28, Cl=15.36, Na=4.77

NMR (DMSO) δ ppm (300 MHz)

- 1.907(2H, quint, J=7Hz) 4.064(2H, t, J=6Hz) 4.166(2H, s)
- 15 6.80~7.30(7H, m) 7.323(1H, d, J=16Hz) 7.513(1H, d, J=9Hz) 8.55~8.70(1H, m)

化合物 (24)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>·HCl (塩酸塩)

計算値 : C=55.20, H=5.61, N=3.12, Cl=23.70, F=4.23

- 20 実験値 : C=56.03, H=5.47, N=3.17, Cl=23.55, F=4.08

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

- 1.60~2.24(8H, m) 2.474(2H, t, J=7Hz) 2.70~2.82(2H, m)
- 3.35~3.50(1H, m) 3.977(2H, t, J=6Hz) 4.499(2H, s) 6.72~7.36(7H, m)

- 25 化合物 (25)

元素分析 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S HCl /0.2(H<sub>2</sub>O) (塩酸塩)

計算値 : C =46.71, H =4.70, N =5.45, Cl =27.57, S =6.23

実験値 : C =46.38, H =4.75, N =5.41, Cl =27.38, S =6.19

#### 化合物 (26)

- 5 元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S HCl /0.2(MeOH) (塩酸塩)

計算値 : C =53.78, H =6.21, N =5.23, Cl =19.84, S =5.98

実験値 : C =53.59, H =6.28, N =5.17, Cl =19.61, S =5.91

#### 化合物 (27)

- 10 元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S HCl (塩酸塩)

計算値 : C =51.07, H =5.51, N =5.67, Cl =21.54, S =6.49

実験値 : C =50.77, H =5.45, N =5.73, Cl =21.06, S =6.54

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

- 1.480~2.130(8H, m), 2.400~2.500(2H, m), 2.432(3H, s), 2.700~2.820(2H, m),  
 15 3.100~3.250(1H, m), 3.946(2H, t, J = 6Hz), 4.400~4.570(1H, m), 6.725(1H,  
 dd, J = 9Hz, 3Hz), 6.971(1H, d, J = 3Hz), 7.270~7.340(3H, m), 7.763(2H, d,  
 J = 9Hz)

#### 化合物 (29)

- 20 元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl (塩酸塩)

計算値 : C=61.67, H=7.04, N=2.88, Cl=21.84

実験値 : C=61.58, H=7.03, N=2.95, Cl=21.78

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

- 1.313(9H, s)1.60~2.22(8H, m)2.473(2H, t, J=7Hz)  
 25 2.70~2.85(2H, m)3.35~3.50(1H, m)3.976(2H, t, J=6Hz)4.511(2H, s)  
 6.746(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz)6.995(1H, d, J=3Hz)7.20~7.40(5H, m)

## 化合物 (30)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> HCl (塩酸塩)

計算値 : C =44.50, H =4.47, N =5.77, Cl =21.89, S =13.20

実験値 : C =44.45, H =4.72, N =5.66, Cl =21.80, S =13.11

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.500~2.300(8H, m), 2.450~2.600(2H, m), 2.800~2.900(2H, m), 3.250~3.400(1H, m), 3.961(2H, t,  $J$  = 6Hz), 4.550~4.700(1H, m), 6.729(1H, dd,  $J$  = 9Hz, 3Hz), 6.976(1H, d,  $J$  = 3Hz), 7.070~7.100(1H, m), 7.302(1H, d,  $J$  = 9Hz), 7.560~7.640(2H, m)

10

## 化合物 (31)

元素分析 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S HCl (塩酸塩)

計算値 : C =54.60, H =5.11, N =4.90, Cl =18.60, S =5.61

実験値 : C =54.88, H =5.07, N =4.87, Cl =18.36, S =5.76

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.500~2.400(8H, m), 2.450~2.570(2H, m), 2.700~2.870(2H, m), 3.140~3.280(1H, m), 3.954(2H, t,  $J$  = 6Hz), 4.460~4.600(1H, m), 6.726(1H, dd,  $J$  = 9Hz, 3Hz), 6.973(1H, d,  $J$  = 3Hz), 7.000~7.100(4H, m), 7.190~7.260(1H, m), 7.298(1H, d,  $J$  = 9Hz), 7.380~7.450(2H, m), 7.380~7.450(2H, m)

20

## 化合物 (32)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> HCl (塩酸塩)

計算値 : C =52.74, H =5.06, N =5.86, Cl =29.65

実験値 : C =52.89, H =5.01, N =5.85, Cl =29.44

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)1.540~1.690(2H, m), 1.988(2H, quint,  $J$  = 7.8Hz), 2.020~2.110(2H, m), 2.160

~2.280(2H, m), 2.558(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.900~3.000(2H, m), 3.993(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.900~4.200(1H, m), 5.900~6.000(1H, m), 6.750(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 7.001(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.310(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.407(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.695(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )

5

化合物 (33)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} / 0.1(\text{MeOH})$  (塩酸塩)

計算値 : C =54.78, H =5.20, N =5.56, Cl =28.12

実験値 : C =54.67, H =5.24, N =5.52, Cl =27.94

10. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

1.520~1.700(2H, m), 1.960~2.080(4H, m), 2.160~2.300(2H, m), 2.579(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.900~3.010(2H, m), 3.900~4.300(1H, m), 3.993(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 5.520~5.590(1H, m), 6.343(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ ), 6.751(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 7.000(1H, d,  $3\text{Hz}$ ), 7.312(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.340(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.430(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.571(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ )

15

化合物 (34)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

計算値 : C=47.46, H=4.19, N=2.91, Cl=22.12, S=6.67

20 実験値 : C=47.38, H=4.17, N=3.00, Cl=22.02, S=6.71

化合物 (35)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

計算値 : C=46.32, H=3.89, N=3.00, Cl=22.79, S=6.87

25 実験値 : C=46.18, H=3.78, N=3.06, Cl=22.69, S=6.89

NMR ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

1.905(2H, quint, J=6Hz) 3.20~3.42(6H, m) 3.963(2H, t, J=6Hz)  
6.924(1H, dd, J1=9Hz, J2=3Hz) 7.179(1H, d, J=3Hz) 7.514(1H, d, J=9Hz)  
7.650(2H, d, J=9Hz) 7.821(2H, d, J=9Hz)

5 化合物 (36)

元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> HCl /0.1(MeOH) (塩酸塩)

計算値 : C =56.80, H =5.60, N =5.77, Cl =21.89

実験値 : C =56.44, H =5.55, N =5.83, Cl =21.52

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

- 10 1.500~1.660(2H, m), 1.880~2.050(4H, m), 2.120~2.250(2H, m), 2.565(2H, t, J = 7.5Hz), 2.930~3.040(2H, m), 3.740~3.860(1H, m), 4.026(2H, t, J = 6Hz), 6.404(1H, d, J = 16Hz), 6.787(1H, d, J = 9Hz), 6.874(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 7.098(1H, d, J = 3Hz), 7.360~7.410(4H, m), 7.449(1H, d, J = 16Hz)

15 化合物 (37)

元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S HCl (塩酸塩)

計算値 : C =50.94, H =5.52, N =4.95, Cl =18.79, S =5.67

実験値 : C =50.65, H =5.44, N =5.00, Cl =18.66, S =5.63

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

- 20 1.500~1.700(4H, m), 1.840~2.040(4H, m), 2.380~2.500(5H, m), 2.840~2.960(2H, m), 3.500~3.640(1H, m), 3.721(3H, s), 3.936(2H, t, J = 6Hz), 4.046(2H, s), 6.723(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 6.970(1H, d, J = 3Hz), 7.294(1H, d, 9Hz), 7.299(2H, d, J = 8Hz), 7.836(2H, d, J = 8Hz),

25 化合物 (38)

元素分析 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> HCl (塩酸塩)

計算値 : C =55.98, H =5.60, N =5.02, Cl =19.06

実験値 : C =55.59, H =5.56, N =5.05, Cl =18.68

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.470~1.610(2H, m), 1.900~2.060(4H, m), 2.100~2.240(2H, m), 2.528(2H, t,  
5 J = 7Hz), 2.710~2.940(2H, m), 3.812(3H, s), 3.900~4.000(1H, m), 3.985(2H,  
t, J = 6Hz), 4.656(2H, s), 5.440~5.500(1H, m), 6.245(1H, d, J = 15Hz),  
6.750(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 6.889(2H, d, J = 9Hz), 6.999(1H, d, J = 3Hz),  
7.306(1H, d, J = 9Hz), 7.445(2H, d, J = 9Hz), 7.559(1H, d, J = 15Hz)

10 化合物 (39)

元素分析 (%) : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

計算値 : C=52.86, H=4.44, N=3.63, Cl=18.36, S=8.30

実験値 : C=52.94, H=4.38, N=3.61, Cl=18.31, S=8.33

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

15 2.046(2H, quint, J=6Hz) 3.296(2H, q, J=6Hz) 4.028(2H, t, J=6Hz)  
4.58~4.70(1H, m) 6.68~6.75(2H, m) 6.951(1H, d, J=3Hz) 7.25~7.52(7H, m)

化合物 (40)

元素分析 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

20 計算値 : C=52.41, H=4.62, N=3.06, Cl=15.47, S=7.00

実験値 : C=52.53, H=4.48, N=3.03, Cl=15.43, S=6.98

化合物 (41)

元素分析 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S HCl (塩酸塩)

25 計算値 : C =48.25, H =4.86, N =5.63, Cl =21.36, F =3.82, S =6.44

実験値 : C =48.13, H =4.78, N =5.69, Cl =21.23, F =3.72, S =6.37

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.400~1.550(2H, m), 1.600~1.830(4H, m), 1.900(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.850~  
2.100(2H, m), 2.448(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.700~2.800(2H, m), 3.100~3.250(1H, m),  
3.940(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4.540~4.630(1H, m), 6.723(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz),  
5 6.970(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.189(2H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 9Hz), 7.902(2H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 5Hz)

化合物 (42)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> HCl/0.1(Et<sub>2</sub>O) (塩酸塩)

計算値 : C =57.72, H =5.94, N =6.12, Cl =23.23

10 実験値 : C =57.83, H =6.07, N =6.02, Cl =22.86

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.580~1.640(2H, m), 1.965(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.000~2.240(4H, m), 1.850  
~2.100(2H, m), 2.394(3H, s), 2.522(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.850~4.080(1H, m),  
5.900~6.000(1H, m), 6.755(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz), 7.004(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ),  
15 7.231(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ , 9Hz), 7.309(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.647(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )

化合物 (43)

元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S HCl/0.1(EtOH) (塩酸塩)

計算値 : C =48.47, H =4.95, N =4.92, Cl =18.66, F =3.33, S =5.63

20 実験値 : C =48.50, H =5.02, N =4.88, Cl =18.51, F =3.31, S =5.58

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.480~1.800(4H, m), 1.84~2.02(4H, m), 2.443(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.850~  
2.970(2H, m), 3.45~3.58(1H, m), 3.725(1H, s), 3.936(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.080(2H,  
s), 6.723(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz), 6.973(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.12~7.27(3H, m),  
25 7.296(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8.016(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 5Hz)



## 化合物 (44)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> HCl (塩酸塩)

計算値 : C =55.77, H =5.74, N =5.91, Cl =22.45

実験値 : C =55.57, H =5.69, N =6.07, Cl =22.33

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.470~1.640(2H, m), 1.960(2H, quint,  $J=7$ Hz), 2.000~2.240(4H, m), 2.514(2H, t,  $J=7$ Hz), 2.840~2.940(2H, m), 3.849(3H, s), 3.989(2H, t,  $J=7$ Hz), 5.840~5.920(1H, m), 6.756(1H, dd,  $J=9$ Hz, 3Hz), 6.923(2H, d,  $J=9$ Hz), 7.005(1H, d,  $J=3$ Hz), 7.309(1H, d,  $J=9$ Hz), 7.718(2H, d,  $J=9$ Hz)

10

## 化合物 (45)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> HCl (塩酸塩)

計算値 : C =54.62, H =5.24, N =6.07, Cl =23.03, F =4.11

実験値 : C =54.56, H =5.23, N =6.14, Cl =22.91, F =3.98

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.500~1.660(2H, m), 1.971(2H, quint,  $J=8$ Hz), 2.000~2.120(2H, m), 2.120~2.250(2H, m), 2.532(2H, t,  $J=8$ Hz), 2.860~2.980(2H, m), 3.920~4.080(1H, m), 3.990(3H, t,  $J=8$ Hz), 5.900~5.980(1H, m), 6.754(1H, dd,  $J=9$ Hz, 3Hz), 7.003(2H, d,  $J=3$ Hz), 7.109(2H, dd,  $J=9$ Hz, 9Hz), 7.310(1H, d,

20  $J=9$ Hz), 7.764(2H, dd,  $J=9$ Hz, 5Hz)

## 化合物 (46)

元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> HCl (塩酸塩)

計算値 : C =54.00, H =5.29, N =5.25, Cl =19.92, F =3.56

25 実験値 : C =53.75, H =5.30, N =5.35, Cl =19.65, F =3.39

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.500~1.780(4H, m), 1.830~2.000(4H, m), 2.400~2.500(2H, m), 2.840~2.960(2H, m), 3.450~3.580(1H, m), 3.725(3H, s), 3.936(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.080(2H, s), 6.723(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 6.973(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.120 ~ 7.240(2H, m), 7.296(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.980~8.500(2H, m)

5

化合物 (47)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}/0.1(\text{MeOH})$  (塩酸塩)

計算値 : C =47.17, H =4.58, N =5.79, Cl =21.98, F =3.93, S =6.63

実験値 : C =47.10, H =4.64, N =5.75, Cl =21.84, F =3.90, S =6.58

10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

1.885(2H, quint,  $6\text{Hz}$ ), 2.503(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.520~2.600(4H, m), 2.960~3.100(4H, m), 3.920(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.705(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 6.948(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.220 (2H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7.284(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.740 ~ 7.800(2H, m)

15

化合物 (48)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$  (塩酸塩)

計算値 : C =52.93, H =5.99, N =5.37, Cl =20.38, S =6.14

実験値 : C =52.87, H =5.95, N =5.40, Cl =20.26, S =6.10

20 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

1.346(9H, s), 1.887(2H, quint,  $7\text{Hz}$ ), 2.502(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.520~2.600(4H, m), 3.000~3.100(4H, m), 3.920(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.704(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ ,  $3\text{Hz}$ ), 6.951(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.279 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.531(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.676(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )

25

化合物 (49)

元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> HCl/0.1(Et<sub>2</sub>O) (塩酸塩)

計算値 : C =55.21, H =5.37, N =5.15, Cl =19.56

実験値 : C =55.34, H =5.49, N =5.08, Cl =19.29

5 化合物 (50)

元素分析 (%) : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.HCl (塩酸塩)

計算値 : C=45.62, H=4.43, N=5.60, Cl=28.35, S=6.41

実験値 : C=45.44, H=4.34, N=5.66, Cl=28.31, S=6.36

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

- 10 1.882(2H, quint, J=7Hz) 2.46~2.60(6H, m) 2.94~3.10(4H, m)  
 3.921(2H, t, J=6Hz) 6.706(1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3Hz)  
 6.950(1H, d, J=3Hz) 7.284(1H, d, J=9Hz) 7.515(2H, d, J=9Hz) 7.697(2H, d, J=9Hz)

化合物 (51)

- 15 元素分析 (%) : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

計算値 : C=50.62, H=4.00, N=3.47, F=14.13, S=7.95

実験値 : C=50.43, H=3.88, N=3.54, F=13.91, S=7.84

NMR (DMSO) δ ppm (300 MHz)

- 1.917(2H, quint, J=7Hz) 3.347(2H, t, J=7Hz) 3.993(2H, t, J=6Hz) 4.022(2H, s)  
 20 6.94~7.44(5H, m) 7.84~7.96(2H, m)

化合物 (52)

元素分析 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> HCl (塩酸塩)

計算値 : C =53.65, H =4.95, N =6.26, Cl =23.75, F =4.24

- 25 実験値 : C =53.44, H =4.82, N =6.27, Cl =23.49, F =4.12

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.540~1.800(2H, m), 1.973(2H, quint, 6Hz), 2.300~2.620(4H, m), 3.400~3.880(4H, m), 3.999(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.746(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz), 6.995(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.098(2H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 9Hz), 7.310(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.419(2H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 5.4Hz)

5

化合物 (53)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}/0.1(\text{H}_2\text{O})$  (塩酸塩)

計算値 : C =50.06, H =5.25, N =5.84, Cl =22.16, S =6.68

実験値 : C =49.87, H =5.27, N =5.82, Cl =22.08, S =6.66

10

化合物 (54)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  (塩酸塩)

計算値 : C =53.79, H =5.13, N =5.70, Cl =28.87

実験値 : C =53.76, H =4.96, N =5.86, Cl =28.73

15 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

1.972(2H, quint, 6Hz), 2.460~2.580(6H, m), 3.600~3.780(4H, m), 4.009(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.756(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz), 6.848(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ ), 7.006(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.314 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.343(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.621(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ )

20

化合物 (55)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} / 0.1(\text{H}_2\text{O})$  (塩酸塩)

計算値 : C =53.77, H =5.41, N =6.27, Cl =23.71

実験値 : C =53.76, H =5.26, N =6.42, Cl =23.35

25 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

1.971(2H, quint, 6Hz), 2.450~2.580(4H, m), 3.580~3.800(4H, m), 4.008(2H,

t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.595(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ ), 6.580~6.600(1H, m), 6.759(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz), 7.008(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.316 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.410~7.440(1H, m), 7.575(2H, d,  $J = 15\text{Hz}$ ), 7.629(1H, s)

5 化合物 (56)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$  (塩酸塩)

計算値 : C=48.45, H=5.08, N=5.65, Cl=21.45, S=6.47

実験値 : C=48.22, H=5.07, N=5.85, Cl=21.16, S=6.42

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

- 10 1.878(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ) 2.45~2.60(6H, m) 2.92~3.08(4H, m)  
3.871(3H, s) 3.916(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 6.703(1H, dd,  $J_1=9\text{Hz}$ ,  $J_2=3\text{Hz}$ )  
6.948(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ) 6.994(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 7.277(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 7.691(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

化合物 (57)

- 15 元素分析 (%) :  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$  (塩酸塩)

計算値 : C =56.01, H =5.34, N =5.94, Cl =22.54

実験値 : C =55.98, H =5.26, N =6.06, Cl =22.20

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

- 1.978(2H, quint, 6Hz), 2.470~2.600(4H, m), 3.620~3.840(4H, m), 4.000(2H,  
20 t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.714(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ ), 6.747(1H, dd,  $J = 9\text{Hz}$ , 3Hz), 6.851 (2H,  
d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 6.997(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.308 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.383(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.621(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ )

化合物 (58)

- 25 元素分析 (%) :  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  (塩酸塩)

計算値 : C =52.74, H =5.06, N =5.86, Cl =29.65

実験値 : C =52.52, H =5.04, N =5.96, Cl =29.83

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.925(2H, quint, 6Hz), 2.250~2.360(2H, m), 2.360~2.450(2H, m), 2.481(2H, t, J=6Hz), 3.370~3.520(2H, m), 3.570~3.710(2H, m), 3.686(2H, s), 3.974(2H, t, 6Hz), 6.734(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 6.984(1H, d, J = 3Hz), 7.174 (2H, d, J = 8Hz), 7.302 (2H, d, J = 8Hz),

化合物 (59)

元素分析 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl (塩酸塩)

10 計算値 : C=52.80, H=4.60, N=4.74, Cl=11.99, F=9.64, S=5.42

実験値 : C=52.63, H=4.42, N=4.83, Cl=11.70, F=9.43, S=5.36

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.919(2H, quint, J=6.3Hz) 2.50~2.62(6H, m) 2.98~3.12(4H, m)

3.961(2H, t, J=6.3Hz) 6.84~7.02(6H, m) 7.48~7.72(6H, m)

15

化合物 (60)

元素分析 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl.1/10H<sub>2</sub>O (塩酸塩)

計算値 : C=54.23, H=4.59, N=4.86, Cl=6.16, F=13.20, S=5.57

実験値 : C=54.01, H=4.72, N=4.85, Cl=6.05, F=13.09, S=5.56

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.914(2H, quint, J=6.6Hz) 2.50~2.60(6H, m) 2.98~3.12(4H, m)

3.956(2H, t, J=6.6Hz) 6.868(2H, d, J=9Hz) 6.92~7.00(4H, m)

7.16~7.26(2H, m) 7.529(2H, d, J=9Hz) 7.74~7.82(2H, m)

25 化合物 (61)

元素分析 (%) : C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl.1/4H<sub>2</sub>O (塩酸塩)

計算値 : C=58.34, H=5.96, N=4.54, Cl=5.74, F=9.23, S=5.19

実験値 : C=58.38, H=6.02, N=4.46, Cl=5.54, F=8.82, S=5.09

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

- 1.345(9H, s) 1.915(2H, quint, J=6.3Hz) 2.50~2.62(6H, m)  
5 2.98~3.14(4H, m) 3.956(2H, t, J=6.3Hz) 6.84~7.00(6H, m)  
7.50~7.70(6H, m)

化合物 (62)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

- 10 計算値 : C =60.01, H =5.52, N =10.00, Cl =16.87

実験値 : C =59.90, H =5.49, N =10.05, Cl =16.58

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 1.983(2H, quint, 6Hz), 2.460~2.600(6H, m), 3.600~3.850(4H, m), 4.020(2H, t, J = 6Hz), 6.764(1H, dd, J = 9Hz, 2Hz), 6.958(1H, d, J = 15Hz), 7.015(1H, d, J = 2Hz), 7.280~7.360(2H, m), 7.662 (1H, d, J = 15Hz), 7.817 (1H, d, J = 8Hz), 8.581(2H, d, J = 5Hz), 8.766(1H, s)
- 15

化合物 (63)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S HCl (塩酸塩)

- 20 計算値 : C =51.28, H =5.12, N =5.70, Cl =21.62, S =6.52

実験値 : C =51.24, H =5.04, N =5.79, Cl =21.26, S =6.47

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

- 1.929(2H, quint, 6Hz), 2.490~2.630(6H, m), 3.180~3.290(4H, m), 3.961(2H, t, J = 6Hz), 6.677(1H, d, J = 15Hz), 6.725(1H, dd, J = 9Hz, 3Hz), 6.973(1H, d, J = 3Hz), 7.288 (1H, d, J = 9Hz), 7.450(1H, d, J = 15Hz), 7.380~7.520(6H, m)
- 25

## 化合物 (64)

元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>S

計算値 : C =63.35, H =5.95, N =2.95, Cl =7.48, S =6.76

実験値 : C =63.11, H =5.79, N =3.00, Cl =7.28, S =6.77

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.312(9H, s), 1.961(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.218(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.959(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.820~4.890(1H, m), 6.794(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 6.879(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 6.960(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.318 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.453(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.784(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ )

10

## 化合物 (65)

元素分析 (%) : C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>S

計算値 : C =60.95, H =5.68, N =2.63, Cl =6.66, S =6.03

実験値 : C =60.83, H =5.72, N =2.70, Cl =6.37, S =5.91

15

## 化合物 (66)

元素分析 (%) : C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl (塩酸塩)

計算値 : C=60.10, H=6.26, N=4.83, Cl=12.23, S=5.53

実験値 : C=59.93, H=6.29, N=4.87, Cl=11.92, S=5.50

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)1.303(9H, s) 1.892(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ) 2.48~2.62(6H, m)2.96~3.12(4H, m) 3.931(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 6.78~6.96(6H, m)7.298(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 7.507(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 7.693(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

## 25 化合物 (67)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>



計算値 : C =60.01, H =5.52, N =10.00, Cl =16.87

実験値 : C =59.91, H =5.34, N =10.08, Cl =16.32

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.976(2H, quint,  $J$ =6Hz), 2.460~2.600(6H, m), 3.600~3.830(4H, m), 4.012(2H,  
5 t,  $J$  = 6Hz), 6.754(1H, dd,  $J$  = 9Hz, 3Hz), 7.006(1H, d,  $J$  = 3Hz), 7.037(1H,  
d,  $J$  = 15Hz), 7.338 (1H, d,  $J$  = 9Hz), 7.358 (1H, d,  $J$  = 6Hz), 7.567(1H, d,  
 $J$  = 15Hz) , 8.632(2H, d, 6Hz)

化合物 (68)

10 元素分析 (%) : C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl.1/10H<sub>2</sub>O (塩酸塩)

計算値 : C=65.73, H=7.55, N=4.65, Cl=5.88, S=5.32

実験値 : C=65.72, H=7.66, N=4.47, Cl=5.53, S=5.12

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.301(9H, s) 1.342(9H, s) 1.898(2H, quint,  $J$ =6Hz) 2.44~2.64(6H, m)  
15 2.94~3.12(4H, m) 3.931(2H, t,  $J$ =6Hz) 6.78~6.96(6H, m)  
7.296(2H, d,  $J$ =8.4Hz) 7.526(2H, d,  $J$ =8.4Hz) 7.676(2H, d,  $J$ =8.4Hz)

化合物 (69)

元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

20 計算値 : C=63.35, H=5.95, N=2.95, Cl=7.48, S=6.76

実験値 : C=63.33, H=5.90, N=2.97, Cl=7.61, S=6.75

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.300(9H, s) 1.954(2H, quint,  $J$ =6Hz) 3.210(2H, q,  $J$ =6Hz) 3.955(2H, t,  $J$ =6Hz)  
4.90~5.00(1H, m) 6.66~7.26(8H, m) 7.446(2H, d,  $J$ =9Hz) 7.794(2H, d,  $J$ =9Hz)

25

化合物 (70)

元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>S

計算値 : C=65.62, H=6.17, N=3.06, F=4.15, S=7.01

実験値 : C=65.40, H=5.99, N=3.14, F=4.09, S=7.04

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 5    1.300(9H, s) 1.958(2H, quint, J=6Hz) 3.209(2H, q, J=6Hz) 3.962(2H, t, J=6Hz)  
4.80~4.94(1H, m) 6.64~7.28(10H, m) 7.84~7.92(2H, m)

化合物 (71)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrClN<sub>4</sub>S

- 10    計算値 : C =50.77, H =3.85, N =2.82, Br =16.08, Cl =7.14, S =6.45

実験値 : C =50.72, H =3.78, N =2.90, Br =15.81, Cl =6.97, S =6.35

化合物 (72)

元素分析 (%) : C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S HCl (塩酸塩)

- 15    計算値 : C =60.10, H =6.26, N =4.83, Cl =12.23, S =5.53

実験値 : C =59.84, H =6.11, N =4.88, Cl =11.97, S =5.37

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) [ free ]

- 1.291(9H, s), 1.897(2H, quint, J=6Hz), 2.490~2.610(6H, m), 2.98~3.10(4H, m), 3.937(2H, t, J=6Hz), 6.650~6.700(1H, m), 6.823(2H, d, J=9Hz), 6.940(2H, d, J=9Hz), 7.020~7.100(2H, m), 7.203 (1H, t, J=8Hz), 7.510 (2H, d, J=9Hz), 7.695(2H, d, J=9Hz)
- 20

化合物 (73)

元素分析 (%) : C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S HCl (塩酸塩)

- 25    計算値 : C =65.92, H =7.54, N =4.66, Cl =5.90, S =5.33

実験値 : C =65.76, H =7.46, N =4.68, Cl =5.80, S =5.30

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.289(9H, s), 1.342(9H, s), 1.900(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.490~2.610(6H, m),  
2.77~3.11(2H, m), 3.937(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.650~6.700(1H, m), 6.821(2H, d,  
 $J = 9\text{Hz}$ ), 6.936(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.030 (1H, t,  $J = 2\text{Hz}$ ), 7.050~7.095(1H,  
5 m), 7.200 (1H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.527 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.676(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ )

化合物 (74)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>0</sub>O<sub>4</sub>S

計算値 : C=54.38, H=3.94, N=2.88, Cl=7.30, F=11.73, S=6.60

10 実験値 : C=54.18, H=4.09, N=3.05, Cl=7.34, F=11.56, S=6.47

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.981(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ) 3.227(2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ) 3.987(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )  
4.70~4.84(1H, m) 6.82~7.04(6H, m) 7.462(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 7.547(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )  
7.803(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

15

化合物 (75)

元素分析 (%) : C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>0</sub>O<sub>6</sub>S.2H<sub>2</sub>O

計算値 : C=57.09, H=6.03, N=2.47, Cl=6.24, S=5.68

実験値 : C=56.73, H=5.43, N=2.71, Cl=6.21, S=5.55

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.282(9H, s) 1.992(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ) 3.505(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ) 3.870(2H, s)  
3.923(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 6.66~7.24(8H, m) 7.480(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 7.850(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

化合物 (76)

25 元素分析 (%) : C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>0</sub>O<sub>6</sub>S.1/2H<sub>2</sub>O

計算値 : C=61.82, H=5.96, N=2.67, F=3.62, S=6.11

実験値 : C=61.96, H=5.79, N=2.83, F=3.51, S=6.12

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.277(9H, s) 1.988(2H, quint, J=6Hz) 3.470(2H, t, J=7Hz) 3.935(2H, t, J=6Hz)

4.055(2H, s) 6.64~7.26(10H, m) 7.85~7.95(2H, m)

5

化合物 (77)

元素分析 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>04</sub>S<sub>1</sub>/10H<sub>2</sub>O

計算値 : C=61.31, H=5.58, N=2.75, F=11.19, S=6.29

実験値 : C=61.30, H=5.63, N=2.83, F=10.71, S=6.11

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.340(9H, s) 1.995(2H, quint, J=6Hz) 3.211(2H, q, J=6Hz) 4.007(2H, t, J=6Hz)

4.70~4.85(1H, m) 6.84~7.02(6H, m) 7.48~7.82(6H, m)

化合物 (78)

15 元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>05</sub>S

計算値 : C=57.37, H=4.61, N=2.91, F=11.84, S=6.66

実験値 : C=57.34, H=4.60, N=3.08, F=11.69, S=6.66

化合物 (79)

20 元素分析 (%) : C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.HCl.1/4H<sub>2</sub>O (塩酸塩)

計算値 : C=58.80, H=5.01, N=4.29, Cl=5.42, F=8.72, S=4.91

実験値 : C=58.79, H=5.27, N=4.22, Cl=5.18, F=8.21, S=4.73

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.925(2H, quint, J=6Hz) 2.48~2.64(6H, m) 2.96~3.12(4H, m) 3.964(2H, t, J=6Hz)

25 6.84~7.45(13H, m) 7.530(2H, d, J=9Hz) 7.699(2H, d, J=9Hz)

## 化合物 (80)

元素分析 (%) : C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S

計算値 : C=61.87, H=4.45, N=2.58, F=10.49, S=5.90

実験値 : C=61.69, H=4.40, N=2.67, F=10.25, S=5.88

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.994(2H, quint, J=6Hz) 3.218(2H, q, J=6Hz) 4.005(2H, t, J=6Hz) 4.72~4.80(1H, m)

6.82~7.45(13H, m) 7.537(2H, d, J=9Hz) 7.812(2H, d, J=9Hz)

## 化合物 (81)

10 元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>S

計算値 : C=52.99, H=3.89, N=2.58, Cl=6.52, F=10.48, S=5.90

実験値 : C=52.80, H=3.81, N=2.68, Cl=6.34, F=10.33, S=5.83

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.926(2H, quint, J=7Hz) 3.936(2H, t, J=6Hz) 4.046(2H, s)

## 15 6.90~7.14(6H, m) 7.634(2H, d, J=9Hz) 7.702(2H, d, J=9Hz) 7.843(2H, d, J=9Hz)

## 化合物 (82)

元素分析 (%) : C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>S .1/10H<sub>2</sub>O

計算値 : C=59.27, H=5.36, N=2.47, F=10.04, S=5.65

## 20 実験値 : C=59.07, H=5.32, N=2.57, F=9.86, S=5.56

## 化合物 (83)

元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S HCl /0.1(Et<sub>2</sub>O) (塩酸塩)

計算値 : C =49.85, H =4.52, N =4.65, Br =13.26, Cl =11.77, S =5.32

## 25 実験値 : C =50.03, H =4.63, N =4.59, Br =13.10, Cl =11.63, S =5.26

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.898(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.480~2.600(6H, m), 2.980~3.100(4H, m), 3.936(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.770~6.860(4H, m), 6.927(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.377 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.513 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.696(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

5 化合物 (84)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}/0.5(\text{MeOH})$  (塩酸塩)

計算値 : C =55.82, H =5.81, N =4.49, Br =12.80, Cl =5.68, S =5.14

実験値 : C =55.36, H =5.98, N =4.38, Br =12.48, Cl =5.54, S =5.01

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

10 1.343(9H, s), 1.902(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.480~2.610(6H, m), 2.960~3.100(4H, m), 3.936(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.796(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.831 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.923 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.375(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.528(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.677(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

15 化合物 (85)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$  (塩酸塩)

計算値 : C=58.80, H=5.85, N=5.08, Cl=12.86, S=5.81

実験値 : C=58.75, H=5.78, N=5.20, Cl=12.52, S=5.79

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ ) (free)

20 1.886(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ) 2.207(6H, s) 2.48~2.60(6H, m) 2.96~3.10(4H, m)  
3.924(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 6.64~7.28(7H, m) 7.504(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ) 7.690(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

化合物 (86)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$

25 計算値 : C=55.65, H=4.48, N=2.60, F=10.56, S=5.94

実験値 : C=55.50, H=4.44, N=2.68, F=10.33, S=5.87

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.908(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ) 3.822(3H, s) 3.937(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 3.971(2H, s)

6.92~7.12(8H, m) 7.66~7.80(4H, m)

5 化合物 (87)

元素分析 (%) : C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl (塩酸塩)

計算値 : C=60.61, H=6.03, N=5.24, Cl=6.63, F=3.55, S=5.99

実験値 : C=60.51, H=6.04, N=5.36, Cl=6.47, F=3.47, S=5.91

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

10 1.894(2H, quint,  $J=7\text{Hz}$ ) 2.210(6H, s) 2.48~2.52(6H, m) 2.98~3.10(4H, m)

3.928(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 6.64~7.82(11H, m)

化合物 (88)

元素分析 (%) : C<sub>39</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>S.2H<sub>2</sub>O

15 計算値 : C=56.51, H=4.74, N=2.20, F=8.94, S=5.03

実験値 : C=56.88, H=4.51, N=2.26, F=8.51, S=4.95

化合物 (89)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>S /0.1(Et<sub>2</sub>O)

20 計算値 : C =53.67, H =4.50, N =2.84, Br =16.23, S =6.51

実験値 : C =53.83, H =4.64, N =2.80, Br =15.99, S =6.42

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.951(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.177(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.855(4H, s), 3.959(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.70~4.79 (1H, m), 6.814(4H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 6.940 (2H, d,  $J =$

25 9Hz), 6.946 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.390 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.794(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ )

## 化合物 (90)

元素分析 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

計算値 : C =55.57, H =4.00, N =3.09, Cl =7.81, F =8.37, S =7.06

実験値 : C =55.50, H =3.97, N =3.17, Cl =7.69, F =8.22, S =7.03

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

1.951(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.207(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.944(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.80  
 ~4.87 (1H, m), 6.750~7.030 (7H, m), 7.444 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.784(2H,  
 d,  $J = 9\text{Hz}$ )

## 10 化合物 (91)

元素分析 (%) : C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl (塩酸塩)

計算値 : C=57.68, H=5.19, N=4.80, Cl=6.08, F=9.77, S=5.50

実験値 : C=57.62, H=5.11, N=4.90, Cl=5.95, F=9.64, S=5.48

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

15 1.954(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ) 2.50~2.65(6H, m) 3.15~3.30(4H, m)  
 3.992(2H, t, 6Hz) 6.63~7.55(15H, m)

## 化合物 (92)

元素分析 (%) : C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.HCl (塩酸塩)

## 20 計算値 : C=66.48, H=6.80, N=2.42, Cl=6.13, F=9.86

実験値 : C=66.39, H=6.80, N=2.58, Cl=6.07, F=9.68

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (free)

1.315(9H, s) 1.60~2.25(8H, m) 2.528(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ) 2.76~2.86(2H, m)  
 3.38~3.50(1H, m) 4.015(2H, t, 6Hz) 4.518(2H, s) 6.87~7.57(12H, m)

## 25

## 化合物 (93)



元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>S

計算値 : C=61.94, H=5.42, N=3.14, Cl=7.95, S=7.19

実験値 : C=61.92, H=5.45, N=3.16, Cl=7.83, S=7.07

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

- 5 1.951(2H, quint, J=6Hz) 2.220(6H, s) 3.208(2H, q, J=6Hz) 3.949(2H, t, 6Hz)  
4.86~4.94(1H, m) 6.66~7.08(7H, m) 7.446(2H, d, J=8.4Hz) 7.789(2H, d, 8.4Hz)

化合物 (94)

元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>S

- 10 計算値 : C=68.62, H=6.22, N=3.20, S=7.33

実験値 : C=68.45, H=6.31, N=3.22, S=7.26

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

2.042(2H, quint, J=6Hz) 2.10(6H, s) 3.300(2H, q, J=6.3Hz) 4.030(2H, t, 6Hz)

4.70~4.92(1H, m) 6.65~7.52(14H, m)

15

化合物 (95)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S

計算値 : C =58.79, H =4.71, N =3.12, F =8.45, S =7.13

実験値 : C =58.72, H =4.68, N =3.23, F =8.30, S =7.11

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.934(2H, quint, J = 6Hz), 3.165(2H, q, J = 6Hz), 3.049(3H, s), 3.934(2H, t, J = 6Hz), 4.72~4.86 (1H, m), 6.750~7.010 (9H, m), 7.784(2H, d, J = 9Hz)

化合物 (96)

- 25 元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S

計算値 : C =62.01, H =4.75, N =3.14, F =8.53, S =7.20

実験値 : C =61.87, H =4.76, N =3.24, F =8.22, S =7.09

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

2.047(2H, quint,  $J$  = 6Hz), 3.310(2H, q,  $J$  = 6Hz), 4.039(2H, t,  $J$  = 6Hz), 4.63  
~4.74 (1H, m), 6.729(1H, d,  $J$  = 15Hz), 6.760~7.010 (6H, m), 7.310~7.490(4H,  
5 m), 7.487(1H, d,  $J$  = 15Hz),

化合物 (97)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>ClN<sub>4</sub>S

計算値 : C =54.38, H =3.94, N =2.88, Cl =7.30, F =11.73, S =6.60

10 実験値 : C =54.41, H =3.93, N =3.03, Cl =7.30, F =11.53, S =6.67

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.978(2H, quint,  $J$  = 6Hz), 3.226(2H, q,  $J$  = 6Hz), 3.982(2H, t,  $J$  = 6Hz), 4.80  
~4.84 (1H, m), 6.841(2H, d,  $J$  = 9Hz), 6.982(2H, d,  $J$  = 9Hz), 7.080~7.450 (4H,  
m), 7.459(2H, d,  $J$  = 9Hz), 7.803(2H, d,  $J$  = 9Hz)

15

化合物 (98)

元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S

計算値 : C =60.37, H =4.64, N =2.93, F =11.94, S =6.72

実験値 : C =60.28, H =4.59, N =3.05, F =11.67, S =6.60

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

2.076(2H, quint,  $J$  = 6Hz), 3.333(2H, q,  $J$  = 6Hz), 4.077(2H, t,  $J$  = 6Hz), 4.62  
~4.65(1H, m), 6.746(1H, d,  $J$  = 15Hz), 6.86~7.00(4H, m), 7.06~7.18 (2H, m),  
7.26~7.49 (7H, m), 7.503(1H, d,  $J$  = 15Hz)

25 化合物 (99)

元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S /0.1(Et<sub>2</sub>O)

計算値 : C =53.18, H =3.69, N =2.70, F =21.94, S =6.17

実験値 : C =53.34, H =3.83, N =2.66, F =21.64, S =6.09

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

2.000(2H, quint,  $J$  = 6Hz), 3.265(2H, q,  $J$  = 6Hz), 3.999(2H, t,  $J$  = 6Hz), 4.86  
5 ~4.93(1H, m), 6.846(2H, d,  $J$  = 9Hz), 6.983(2H, d,  $J$  = 9Hz), 7.07~7.18 (2H,  
m), 7.25~7.33 (1H, m), 7.36~7.44 (1H, m), 7.762 (2H, d,  $J$  = 9Hz), 7.999  
(2H, d,  $J$  = 9Hz)

化合物 (100)

10 元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>S

計算値 : C=59.58, H=5.20, N=2.78, Cl=7.03, S=6.36

実験値 : C=59.42, H=5.16, N=2.84, Cl=6.92, S=6.27

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.902(2H, quint,  $J$ =7Hz) 2.171(6H, s) 3.886(2H, t,  $J$ =6Hz) 4.037(2H, s)  
15 6.60~7.13(7H, m) 7.621(2H, d,  $J$ =9Hz) 7.831(2H, d,  $J$ =9Hz)

化合物 (101)

元素分析 (%) : C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>.HCl (塩酸塩)

計算値 : C=60.27, H=5.24, N=2.51, Cl=6.35, F=17.02

20 実験値 : C=60.27, H=5.21, N=2.66, Cl=6.44, F=16.86

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.60~2.24(8H, m) 2.506(2H, t,  $J$ =7Hz) 2.70~2.83(2H, m) 3.38~3.50(1H, m)  
3.979(2H, t,  $J$ =7Hz) 6.75~7.00(7H, m) 7.461(2H, d,  $J$ =8Hz) 7.600(2H, d,  $J$ =8Hz)

25 化合物 (102)

元素分析 (%) : C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>.1/4H<sub>2</sub>O

計算値 : C=55.90, H=4.56, N=3.62

実験値 : C=55.78, H=4.41, N=3.58

化合物 (103)

5 元素分析 (%) : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

計算値 : C=51.14, H=4.04, N=7.02, Cl=17.76, S=8.03

実験値 : C=51.11, H=4.08, N=6.97, Cl=17.81, S=8.13

化合物 (104)

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.976(2H, quint, J=6Hz) 3.222(2H, q, J=6Hz) 4.025(2H, t, J=6Hz)

4.85~5.00(1H, m) 6.74~7.20(5H, m) 7.84~7.92(2H, m)

化合物 (105)

15 元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl (塩酸塩)

計算値 : C=53.67, H=4.68, N=5.01, Cl=12.67, F=6.79, S=5.73

実験値 : C=53.45, H=4.73, N=5.01, Cl=12.38, F=6.55, S=5.68

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.887(2H, quint., J=7Hz) 2.48~2.60(6H, m) 2.95~3.10(4H, m) 3.920(2H, t, J=6Hz)

20 6.76~7.00(7H, m) 7.501(2H, d, J=9Hz) 7.695(2H, d, J=9Hz)

化合物 (106)

元素分析 (%) : C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl.1/2(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>O (塩酸塩)

計算値 : C=59.23, H=5.83, N=4.76, Cl=6.03, F=6.46, S=5.45

25 実験値 : C=59.00, H=6.16, N=4.69, Cl=5.62, F=6.08, S=5.17

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (free)

1.930(2H, quint,  $J=7\text{Hz}$ ) 2.50~2.60(6H, m) 3.15~3.30(4H, m) 3.959(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )  
 6.676(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ) 6.76~7.00(7H, m) 7.38~7.52(6H, m)

化合物 (107)

5 元素分析 (%) :  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{S}$

計算値 : C=52.80, H=4.60, N=4.74, Cl=11.99, F=9.64, S=5.42

実験値 : C=52.71, H=4.63, N=4.77, Cl=11.56, F=9.31, S=5.42

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

2.21~2.28 (2H, m), 2.57~2.68 (4H, m), 3.25~3.29 (4H, m), 3.77~3.82  
 10 (2H, m), 4.03 (2H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 6.94~7.26 (6H, m), 7.52~7.60 (4H,  
 m), 7.68 (2H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ )

化合物 (108)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{S}$

計算値 : C=52.99, H=3.89, N=2.85, Cl=6.52, F=10.48, S=5.90

15 実験値 : C=52.87, H=3.80, N=2.67, Cl=6.51, F=10.29, S=5.90

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

1.84~1.92 (2H, m), 3.18 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.93 (2H, s), 3.98 (2H, t,  
 $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ ), 6.96~7.02 (2H, m), 7.08~7.10 (1H,  
 m), 7.17~7.23 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ ),  
 20 7.68 (2H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ )

化合物 (109)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$  0.1Et<sub>2</sub>O

計算値 : C=50.78, H=3.49, N=2.69, Cl=13.63, S=6.16, F=10.95

25 実験値 : C=50.98, H=3.63, N=2.65, Cl=13.43, S=6.08, F=10.80

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

1.997(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.221(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.996(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ),  
 4.65 ~ 4.74(1H, m), 6.785(1H, dd,  $J = 8\text{Hz}$ , 3Hz), 6.930(2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ),  
 6.970(1H, d,  $J = 3\text{Hz}$ ), 7.053(1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 7.481(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.554(1H,  
 d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.811(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )

5

化合物 (110)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{ClNSO}_4$

計算値 : C=56.31, H=4.13, N=2.74, Cl=6.93, S=6.26, F=11.13

実験値 : C=56.15, H=4.13, N=2.80, Cl=6.72, S=6.11, F=10.88

10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

2.080(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.317(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.071(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ),  
 4.68 ~ 4.80(1H, m), 6.71 ~ 7.05(6H, m), 7.35 ~ 7.58(8H, m)

化合物 (111)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$  (シュウ酸塩)

15 計算値 : C=57.85, H=4.86, N=2.18, F=17.71

実験値 : C=57.68, H=5.10, N=2.29, F=17.57

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

1.54 ~ 2.00(8H, m), 2.117(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.50 ~ 2.62(2H, m), 3.30 ~  
 3.40(1H, m), 3.969(2H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 4.573(2H, s), 6.924(2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ) 6.95 ~  
 20 7.23(4H, m), 7.452(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.504(2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.595(2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ )

化合物 (112)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300  $\text{MHz}$ )

1.60 ~ 2.30(8H, m), 2.499(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.70 ~ 2.85(2H, m), 3.35 ~ 3.50(1H, m)  
 25 3.992(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.592(2H, s), 6.55 ~ 6.76(3H, m), 7.052(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )  
 7.20 ~ 7.30(1H, m), 7.459(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.570(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.597

(2H, d, J=8Hz)

化合物 (113)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 5 2.095(2H, quint, J=6.6Hz), 3.620(2H, q, J=6.6Hz), 3.900(6H, s), 4.078(2H, t, J=6Hz) 5.90~6.02(1H, m), 6.275(1H, d, J=15.3Hz), 6.80~7.64(12H, m)

化合物 (114)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 10 2.093(2H, quint, J=6.3Hz), 3.615(2H, q, J=6.3Hz), 3.829(3H, s), 4.080(2H, t, J=5.7Hz) 5.84~5.95(1H, m), 6.255(1H, d, J=15.6Hz), 6.85~7.05(8H, m), 7.448(2H, d, J=9Hz), 7.533(2H, d, J=9Hz), 7.584(1H, d, J=15.6Hz)

化合物 (115)

- 15 元素分析 (%) : C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>0</sub>O<sub>6</sub>S/0.5(H<sub>2</sub>O) 0.1(iPr<sub>2</sub>O)

計算値 : C =52.47, H =4.19, N =2.49, Cl =6.30, F =10.12 S =5.69

実験値 : C =52.66, H =3.87, N =2.67, Cl =6.44, F =9.92, S =5.85

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

- 1.99~ 2.08(2H, m), 3.45(2H, t, J = 7.1Hz), 3.95(2H, t, J = 5.7Hz), 4.11(2H, s),  
20 6.45(1H, m), 6.62~6.68(2H, m), 7.06(2H, d, J = 8.6Hz), 7.24~7.29(1H, m), 7.43(2H, d, J = 8.6Hz), 7.58(2H, d, J = 8.6Hz), 7.77(2H, d, J = 8.6Hz)

化合物 (116)

- 25 元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>0</sub>O<sub>4</sub>S

計算値 : C =54.38, H =3.94, N =2.88, Cl =7.30, F =11.73, S =6.60

実験値 : C =54.32, H =3.97, N =2.96, Cl =7.08, F =11.51, S =6.67

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

- 1.79~1.87(2H, m), 2.97~3.03(2H, m), 4.01(2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 5.03(1H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 6.38~7.11(5H, m), 7.17~7.23(1H, m), 7.37(2H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ),  
5 7.55(2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ )

化合物 (117)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

- 10 1.60~2.30(8H, m), 2.499(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.70~2.85(2H, m), 3.35~3.50(1H, m), 3.992(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.592(2H, s), 6.55~6.76(3H, m), 7.052(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20~7.30(1H, m), 7.459(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.570(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.597(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

- 15 化合物 (118)

元素分析 (%) : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

計算値 : C =57.72, H =5.77, N =6.41, Cl =8.11, S =7.34

実験値 : C =57.68, H =5.81, N =6.43, Cl =7.89, S =7.34

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)

- 20 1.88~1.97(2H, m), 2.51~2.57(6H, m), 2.55(3H, s), 3.04(4H, br),  
4.02(2H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ), 6.88(2H, d,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ),  
7.70(2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.71(2H, d,  $J = 9.3\text{Hz}$ )

化合物 (119)

- 25 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)



1.948(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.208(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.795(3H, s), 3.943(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.83~4.92(1H, m), 6.75~6.96(8H, m), 7.536(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.787(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )

5 化合物 (120)

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

2.108(2H, quint,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.641(2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.087(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.10 ~ 6.30(1H, m), 6.562(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 6.88~7.05(6H, m), 7.339(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ),

10 7.50~7.62(3H, m), 8.55~8.75(2H, m)

化合物 (121)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

15 2.085(2H, quint,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.606(2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.073(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.80 ~ 5.95(1H, m), 6.115(1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 6.555(1H, s), 6.88 ~ 7.08(6H, m), 7.42 ~ 7.68(5H, m)

化合物 (122)

20 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

2.048(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.313(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.793(3H, s), 4.039(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.67~4.77(1H, m), 6.732(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ ), 6.78~6.94(7H, m), 7.38~7.48(5H, m), 7.491(1H, d,  $J = 15\text{Hz}$ )

25

化合物 (123)

元素分析 (%) : C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

計算値 : C =56.27, H =4.72, N =5.05, Cl =6.39, F =10.27, S =5.78

実験値 : C =56.08, H =4.82, N =5.09, Cl =6.27, F =10.10, S =5.62

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

- 5 1.85~1.93(2H, m), 2.49~2.56(6H, m), 3.03(4H, br), 3.93(2H, t,  $J$  = 6.3Hz),  
6.55~6.70(3H, m), 7.04(2H, d,  $J$  = 8.6Hz), 7.21~7.27(1H, m), 7.51(2H, d,  
 $J$  = 8.6Hz), 7.57(2H, d,  $J$  = 8.6Hz), 7.69(2H, d,  $J$  = 8.6Hz)

化合物 (124)

- 10 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.974(2H, quint,  $J$  = 6Hz), 3.471(2H, t,  $J$  = 6Hz), 3.763(3H, s), 3.902(2H,  
t,  $J$  = 6Hz), 4.094(2H, s), 6.78~6.91(7H, m), 7.495(2H, d,  $J$  = 9Hz), 7.824(2H,  
d,  $J$  = 9Hz)

15

化合物 (125)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

- 1.90~2.00(2H, m), 3.12~3.23(2H, m), 3.96(2H, t,  $J$  = 5.6Hz), 4.76(1H, t,  
 $J$  = 5.6Hz), 6.53~6.54(1H, m), 6.63~6.68(2H, m), 7.06(2H, d,  $J$  = 8.4Hz),  
20 7.24~7.30(1H, m), 7.45(2H, d,  $J$  = 8.7Hz), 7.58(2H, d,  $J$  = 8.4Hz), 7.78(2H,  
d,  $J$  = 8.7Hz).

化合物 (126)

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

2.099(2H, quint,  $J$  = 6.3Hz), 3.626(2H, q,  $J$  = 6.3Hz), 4.083(2H, t,  $J$  = 6Hz), 5.90

~ 6.03(1H, m), 6.352(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.90 ~ 7.05(6H, m), 7.341(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.430(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.50 ~ 7.62(3H, m)

化合物 (127)

5 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz)

1.979(2H, quint,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.263(2H, q,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.795(3H, s), 3.969(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 5.00 ~ 5.10(1H, m), 6.74 ~ 6.96(8H, m), 7.429(1H, dd,  $J_1 = 9\text{Hz}$ ,  $J_2 = 5\text{Hz}$ ), 8.10 ~ 8.17(1H, m), 8.787(1H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ), 9.090(1H, s)

## 試験例

7-8 週齢の雄性 KK-Ayマウス(日本クレア)に本化合物を 7 日間皮下投与し、24 時間絶食後に経口グルコース負荷試験(OGTT)を行った。OGTT は、グルコース(3 g/kg)を経口投与し、15 分後に 50 U/ml を含む注射筒で腹部大動脈から採血し、12,000 x g で 5 分間遠心し、血漿を採取した。血中グルコース濃度(:Glu)は新ブラット・シュガー・テスト(ベリック・マシム)を用いて、血中インスリン濃度(:Ins)は Insulin-EIA Test(グラザイム)を用いて測定した。結果を以下に示す。表 1 中の各値はマウス 6 匹の平均値である。表 2 は、OGTT 試験後、15 分後の各濃度を、0.5%メチルセルロースを投与した対照群のそれぞれの値に対する % で表示したものである。

10

(表 1)

(Dose : 80 mg/kg)

		実験 開始時	7日 経過時	7日目から24 時間絶食後	グルコース投 与15分後
対照群	Glu	318	318	170	727
	Ins	97	97	5	17
実施例 1 (9a)	Glu	318	219	89	567
	Ins	97	55	5	31

(表 2-1)

KK-Ay(8-9w) Dose:80mg/kg [ ] 内は40mg/kg

OGTT(3g/kg):15min.after			
実施例	化合物No	Glu	Ins
1	9a	**78	179
2	9b	*85	*210
3	9c	88	*218
4	9d	**77	**273
5	9e	*84	*231
6	9f	88	*228
7	9g	*84	146
10	9J	82	**225
11	9K	**85	223
13	17	87	*258
15	26	**88	193
17	25	**83	140

\*:有意差の信頼性が 95% 以上 ;

\*\*:有意差の信頼性が 99% 以上

(表 2-2)

KK-Ay(8-9w) Dose:80mg/kg [ ] 内は40mg/kg

OGTT(3g/kg):15min.after		
実施例25 化合物No	Glu	Ins
3	[**57]	[**468]
8	[91]	[*224]
9	[88]	[186]
1 2	[**61]	[**491]
1 3	**48[**69]	**253[**398]
1 5	**29	**239
1 6	**53	**279
1 7	**71	**253
1 8	**76	**200
1 9	**45	**314
2 4	92	185
2 6	**67	**346
2 7	92	**210
2 8	88	*207
3 0	**78	**290
3 2	*72	152
3 3	**59	206
3 4	*75	248
3 5	**74	162
3 6	**63	*494
3 8	**67	**265
3 9	**53	**302
4 7	*73	180
7 1	*87	142
8 1	**51	**387

\*:有意差の信頼性が95%以上；

\*\*:有意差の信頼性が99%以上

- 実験開始 7 日後、本化合物投与群では、対照群に比べて血中グルコースグルコース濃度が低下した。またそれに伴いインシュリン濃度も低下した。即ち、本化合物の事前投与によって、グルコースの利用率が増加し、その結果、血中グルコースが低下した。さらに O G T T 1 5 分後、対照群では、グルコース投与に対するインスリン分泌のレスポンスが悪く、高グルコース値となったが、本化合物投与群では、グルコース増加に反応してインスリンが効率よく作用し、対照群よりも低グルコース値となった。

#### 製剤例 1

- 10 実施例 1 の化合物 9 a、結晶セルロース、及びステアリン酸マグネシウム等を適量混合し、打錠することにより錠剤を得る。

#### 製剤例 2

実施例 1 の化合物 9 a、乳糖、及びステアリン酸マグネシウム等を適量混合した後、造粒して顆粒を得る。

- 15 製剤例 3

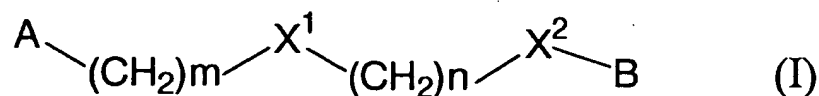
製剤例 2 の顆粒をカプセルに充填することによりカプセル剤を得る。

#### 産業上の利用可能性

本化合物は、糖尿病の予防または治療薬等として有用である。

## 請求の範囲

1. 式 (I) :



5 (式中、

Aは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

Bは低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されて  
10 いてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、または置換されていてもよいヘテロアリール低級アルケニル；

X<sup>1</sup>は-O-、-S-または-NR<sup>a</sup>- (R<sup>a</sup>は水素または低級アルキル)；

X<sup>2</sup>は-NR<sup>b</sup>CO-、-CONR<sup>b</sup>-、-NR<sup>b</sup>CONR<sup>b</sup>-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>-、-D-、-D-O-、-D-CO-、-D-SO<sub>2</sub>-、-D-NR<sup>b</sup>CO-、または-D-NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>- (Dは2価のヘテロ環基；R<sup>b</sup>は水素または置換されていてもよい低級アルキル)；  
15

mは0～3の整数；

nは2～5の整数を表す。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、糖尿病の予防または治療薬。  
20

2. Aが置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいナフチル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいキノリル、置換されていてもよいイソキノリル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいチエニル、置換されていてもよいベンゾフリル、または置換されていてもよいベンゾチエニルである、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。  
25



3. Aが置換されていてもよいフェニルである、請求項2記載の糖尿病の予防または治療薬。
4. Aが1～3個のハロゲンによって置換されたフェニルである、請求項3記載の糖尿病の予防または治療薬。
- 5 5. Aが2個のハロゲンによって置換されたフェニルである、請求項4記載の糖尿病の予防または治療薬。
6. Aがハロゲンと低級アルキルによって置換されたフェニルである、請求項3記載の糖尿病の予防または治療薬。
7. Aが低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルによって置換されたフェニルである、請求項3記載の糖尿病の予防または治療薬。
- 10 8. Aが置換フェニルオキシによって置換されたフェニルである、請求項3記載の糖尿病の予防または治療薬。
9. Aがハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲン化低級アルキルからなる群から選択される1以上の基ならびに置換フェニルオキシによって置換されたフェニルである、請求項3記載の糖尿病の予防または治療薬。
- 15 10. Bが低級アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい2-フェニルビニル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよい2-ピリジルビニル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよい2-フリルビニル、置換されていてもよいチエニル、置換されていてもよい2-チエニルビニル、または置換されていてもよいチオモルホリニルである、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。
- 20 11. Bが置換されていてもよい基である場合における置換基が、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリールオキシ、およびヘテロアリールオキシからなる群から選択されるものである、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。

12.  $X^1$ がOである、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。

13.  $X^2$ が $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $\text{NR}^b\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-$ 、 $-\text{D}-\text{O}-$ 、 $-\text{D}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-\text{NR}^b\text{CO}-$ 、または $-\text{D}-\text{NR}^b\text{SO}_2-$ （Dはピペリジン-1，4-ジイルまたはピペラジン-1，4-ジイル、

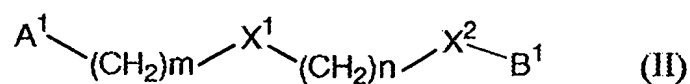
5  $\text{R}^b$ は前記と同意義）である、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。

14.  $m$ が0である、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。

15.  $n$ が3である、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。

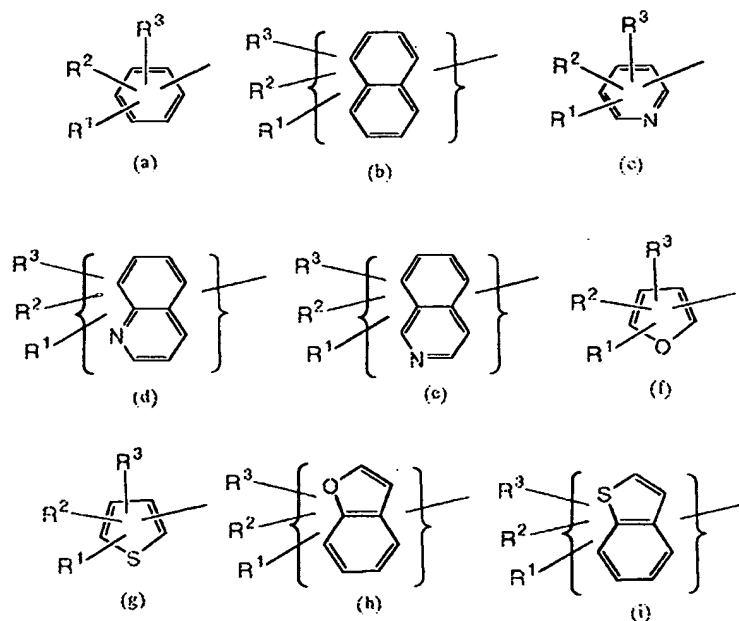
16. Aが置換されていてもよいフェニル；Bが低級アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい2-フェニルビニル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよい2-ピリジルビニル、置換されていてもよいフリル、置換されていてもよい2-フリルビニル、置換されていてもよいチエニル、置換されていてもよい2-チエニルビニル、または置換されていてもよいチオモルホリニル； $X^1$ がO； $X^2$ が $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-$ 、 $-\text{D}-\text{O}-$ 、 $-\text{D}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{D}-\text{NR}^b\text{CO}-$ 、または $-\text{D}-\text{NR}^b\text{SO}_2-$ （Dはピペリジン-1，4-ジイルまたはピペラジン-1，4-ジイル、 $\text{R}^b$ は前記と同意義）； $m$ が0；かつ $n$ が3である、請求項1記載の糖尿病の予防または治療薬。

17. 式（II）：



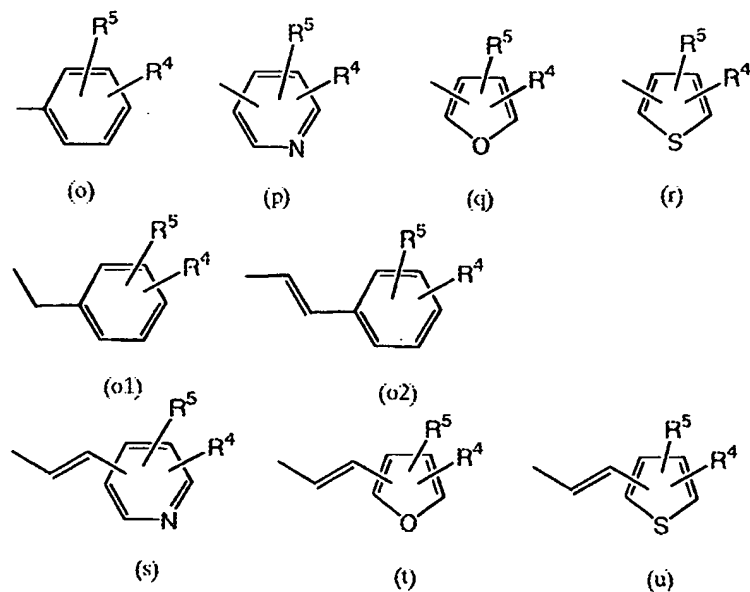
20 （式中、

$\text{A}^1$ は式：



(式中、各  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、または置換フェニルオキシを表す。) で示されるいずれかの基；

5  $B^1$  は低級アルキルまたは式：



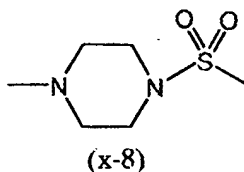
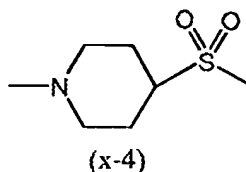
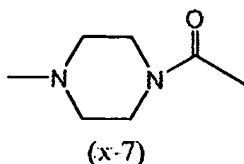
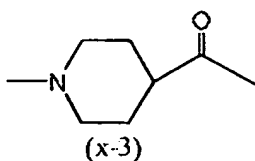
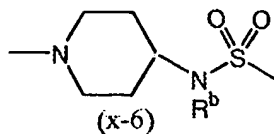
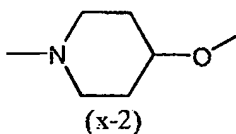
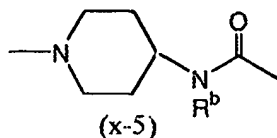
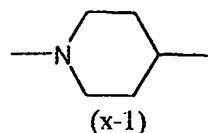
(式中、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、

低級アルコシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリアルオキシ、またはヘテロアリアルオキシを表す。) で示されるいずれかの基；

$X^1$  は  $-O-$ 、 $-S-$  または  $-NR^a-$  ( $R^a$  は水素または低級アルキル) ；

$X^2$  は  $-NR^bCO-$ 、 $CONR^b-$ 、 $-NR^bCONR^b-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^b$

5  $SO_2-$ 、または式：



( $R^b$  はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよい低級アルキル) で示されるいずれかの基；

$m$  は 0 ～ 3 の整数；

10  $n$  は 2 ～ 5 の整数を表す。但し、

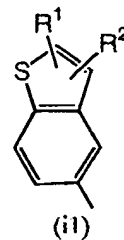
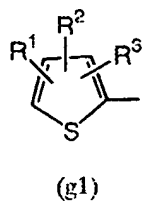
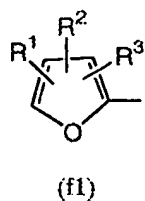
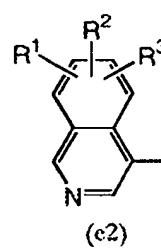
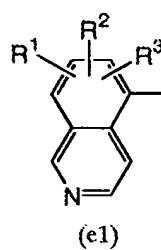
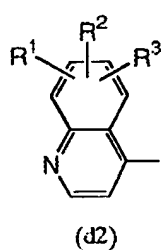
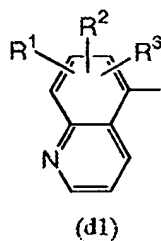
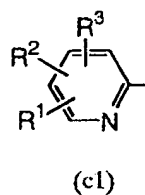
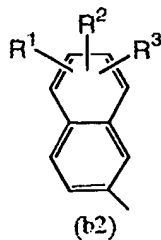
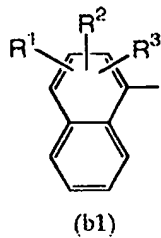
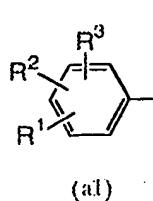
1)  $A^1$  が (a) の基で  $R^1$  が水素、 $R^2$  および  $R^3$  がクロロ； $B^1$  が (o) の基で  $R^4$  がクロロまたはメチル、 $R^5$  が水素； $X^1$  が O； $X^2$  が  $NR^bSO_2$ ； $m$  が 0；かつ  $n$  が 2 の場合、および

2)  $A$  が (a) の基で  $R^1$  が水素、 $R^2$  および  $R^3$  が水素、ハロゲンおよび低級  
15 アルコシカルボニルからなる群から選択されるいずれかの基； $B^1$  が低級アルキルまたはフェニル； $X^1$  が O； $X^2$  が (x-1) で示される基； $m$  が 0；かつ  $n$  が 3 の場合、

を除く。)

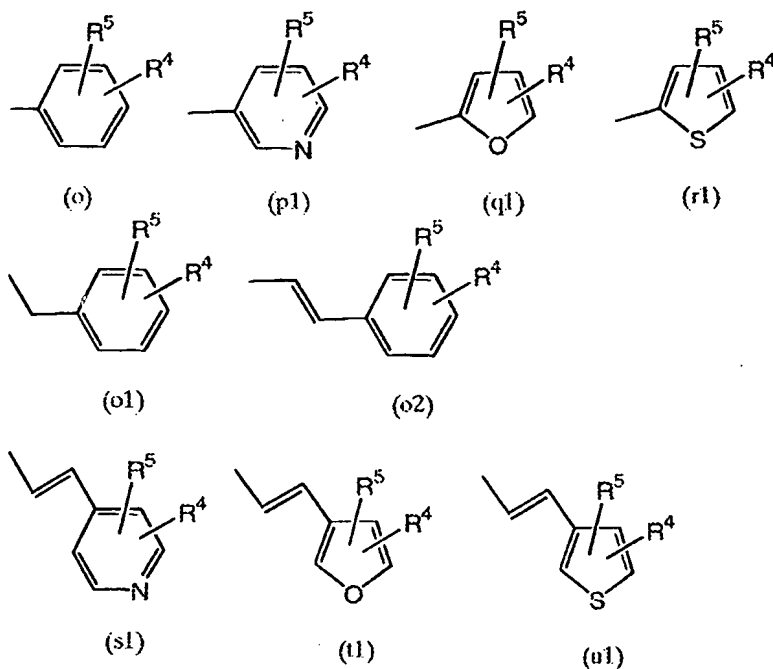
で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

18. A<sup>1</sup>が式：



5

(式中、各記号は前記と同意義。)で示されるいずれかの基；B<sup>1</sup>が式：



(式中、 $R^4$  および  $R^5$  は前記と同意義。) で示されるいずれかの基である、請求項 17 記載の化合物。

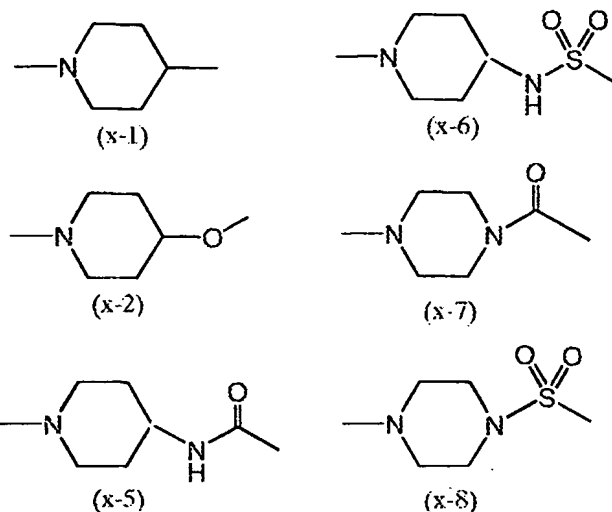
19.  $A^1$  が (a1) の基 ;  $R^1$  が水素 ;  $R^2$  がハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、または置換フェニルオキシ ;  $R^3$  が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲン化低級アルキルである、請求項 18 記載の化合物。

20.  $R^3$  が水素である、請求項 19 記載の化合物。

21.  $B^1$  が (o)、(o1) または (o2) の基 ;  $R^4$  が水素、 $R^5$  が水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリールオキシ、またはヘテロアリールオキシである、請求項 18 記載の化合物。

22.  $X^1$  が O である、請求項 17 または 18 記載の化合物。

23.  $X^2$  が  $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、または式 :

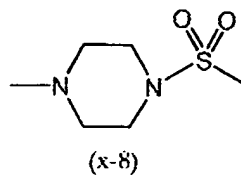
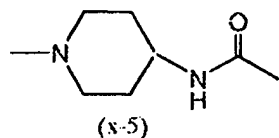
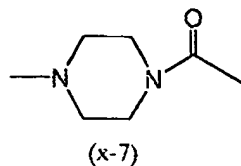
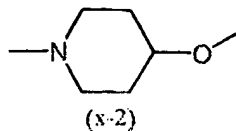
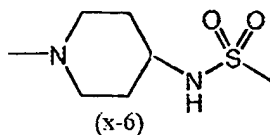
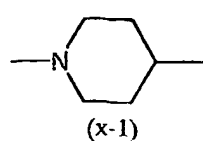


で示されるいずれかの基である、請求項 17 記載の化合物。

24. m が 0 である、請求項 17 または 18 記載の化合物。

25. n が 3 である、請求項 17 または 18 記載の化合物。

- 5 26.  $A^1$  が (a1) の基； $R^1$  が水素； $R^2$  がハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、または置換フェニルオキシ； $R^3$  が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲン化低級アルキル； $B^1$  が (o)、(o1) または (o2) の基； $R^4$  が水素、 $R^5$  が水素、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、置換されていてもよい
- 10 低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、アリールオキシ、またはヘテロアリールオキシ； $X^1$  が O； $X^2$  が  $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHCO_2-$ 、または式：



で示されるいずれかの基； $m$ が0、かつ $n$ が3である、請求項17または18記載の化合物。

27.  $R^3$ が水素； $R^5$ が水素、ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシ、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、またはハロゲン化低級アルキルである、請求項26記載の化合物。

28. 請求項17から27のいずれかに記載の化合物を含有する医薬。

29. 請求項17から27のいずれかに記載の化合物を含有する糖尿病の予防または治療薬。

30. 請求項27に記載の化合物を含有する糖尿病の予防または治療薬。

31. 請求項1～27のいずれかに記載の化合物を投与することを特徴とする、糖尿病の予防または治療方法。

32. 糖尿病の予防または治療薬を製造するための、請求項1～27のいずれかに記載の化合物の使用。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02992

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K 31/10, 31/17, 31/18, 31/4406, 31/381, 31/4035, 31/44, 31/165, 31/198, 31/216, 31/195, 31/495, 31/341, C07C275/30, 235/34, 233/22, 311/17, 311/29, 311/04, 311/18, 311/19, 311/13, C07D211/46, 211/58, 213/56, 333/34, 333/54, 209/48, 295, 18/, 295/22, 307/54, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K 31/10, 31/17, 31/18, 31/4406, 31/381, 31/4035, 31/44, 31/165, 31/198, 31/216, 31/195, 31/495, 31/341, C07C275/30, 235/34, 233/22, 311/17, 311/29, 311/04, 311/18, 311/19, 311/13, C07D211/46, 211/58, 213/56, 333/34, 333/54, 209/48, 295, 18/, 295/22, 307/54, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , CA (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 8-92249, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 09 April, 1996 (09.04.96), Full text (Family: none) & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN.125:86631	1-3, 10-16, 32 4-9, 17-30
X	WO, 95/25721, A1 (SCHERING A.-G.), 28 September, 1995 (28.09.95), Full text & EP, 751936, A1 & JP, 9-510460, A	17-28
P, X	WO, 2000/06558, A1 (MERCK PATENT G.m.b.H.), 10 February, 2000 (10.02.00), Full text & FR, 2781797, A1	1-3, 10-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 August, 2000 (04.08.00)

Date of mailing of the international search report  
15 August, 2000 (15.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02992

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 31 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 16 and 32 relate to preventive or therapeutic drugs for diabetes which contain as the active ingredient compounds represented by the general formula (I) in claim 1.

Claims 17 to 27 relate to compounds themselves which are included among those represented by the general formula (I). Although the inventions of claims 28 to 30 and 32 wherein the compounds are contained as the active ingredient include the above preventive or therapeutic drugs for diabetes, claim 28 relates to a medicinal composition whose use is not always limited to the above-mentioned field.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/02992

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The inventions of claims 1 to 16 and 32 relate to "second medicinal uses of compounds (including novel and known ones)", while the inventions of claims 17 to 27, 28 to 30, and 32 relate to "novel compounds themselves" or "uses of the novel compounds as drugs". Thus, between these two groups of inventions are intermingled two inventive concepts, i.e., "inventions of novel compounds" and "inventions of second medicinal uses of known compounds". Such being the case, a group of inventions of claims 1 to 16 and 32 and a group of inventions of claims 17 to 27, 28 to 30, and 32 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K 31/10, 31/17, 31/18, 31/4406, 31/381, 31/4035, 31/44, 31/165, 31/198, 31/216, 31/195, 31/495, 31/341, C07C275/30, 235/34, 233/22, 311/17, 311/29, 311/04, 311/18, 311/19, 311/13, C07D211/46, 211/58, 213/56, 333/34, 333/54, 209/48, 295, 18/, 295/22, 307/54, A61P3/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K 31/10, 31/17, 31/18, 31/4406, 31/381, 31/4035, 31/44, 31/165, 31/198, 31/216, 31/195, 31/495, 31/341, C07C275/30, 235/34, 233/22, 311/17, 311/29, 311/04, 311/18, 311/19, 311/13, C07D211/46, 211/58, 213/56, 333/34, 333/54, 209/48, 295, 18/, 295/22, 307/54, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X / A	JP, 8-92249, A (三共株式会社) 9. 4月. 1996 (09. 04. 96) 公報全文 (ファミリーなし) & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN. 125:86631	1-3, 10-16, 32 / 4-9, 17-30
X	WO, 95/25721, A1 (SCHERING A. -G.) 28. 9月. 1995 (28. 09. 95) 公報全文 & EP, 751936, A1 & JP, 9-510460, A	17-28
P, X	WO, 2000/06558, A1 (MERCK PATENT G. m. b. H.) 10. 2月. 2000 (10. 02. 00) 公報全文 & FR, 2781797, A1	1-3, 10-16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 08. 00

国際調査報告の発送日

15.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4 C

9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲31は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-16、32記載の発明は、その請求の範囲1における一般式(1)で示される化合物を有効成分として含有する糖尿病の予防又は治療薬に係るものである。

請求の範囲17-27記載の発明は、上記一般式(1)で示される化合物に含まれる一部の化合物自体に係るものである。また、それらの化合物を有効成分として含有する請求の範囲28-30、32の発明は、上記糖尿病の予防又は治療薬も含まれるが、請求の範囲28記載のものは、必ずしも該用途に限定されない医薬組成物に係るものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲1-16、32記載の発明は、「(新規化合物及び公知化合物を区別しない)化合物の第二医薬用途発明」であり、請求の範囲17-27及び28-30、32記載の発明は、「新規化合物自体の発明」及び「該新規化合物の医薬としての用途発明」であり、そこには、「新規な化合物発明」と「公知化合物の第二医薬用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1-16、32記載の発明と請求の範囲17-27及び28-30、32記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。